

UNTERSUCHUNG
VON GALAKTOMANNANPRODUKTEN
UND IHRE EINSATZMÖGLICHKEIT
ALS TABLETTIERHILFSSTOFF

von
Gerhard Bleimüller
aus
Bayreuth

1980 № 341



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546209_0012

UNTERSUCHUNG
VON GALAKTOMANNANPRODUKTEN
UND IHRE EINSATZMÖGLICHKEIT
ALS TABLETTIERHILFSSTOFF

Den Naturwissenschaftlichen Fakultäten
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt

von

Gerhard Bleimüller

aus

Bayreuth

Als Dissertation genehmigt von den
Naturwissenschaftlichen Fakultäten der Universität
Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 12. Februar 1980

Vorsitzender der

Promotionskommission : Prof. Dr. H. Wegener

Erstberichterstatter : Prof. Dr. E. Nürnberg

Zweitberichterstatter : Prof. Dr. O. Dann

Die vorliegende Arbeit wurde im Oktober 1975 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie - Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie - der Universität Erlangen-Nürnberg begonnen und im Dezember 1979 abgeschlossen.

Meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. Eberhard Nürnberg

danke ich für die Überlassung des Themas, sowie die jederzeit gewährte großzügige Unterstützung und vielseitige Förderung.

Den verantwortlichen Herren der Bundeswehr, insbesondere Herrn Oberfeldapotheker Karl Jerg - Leiter der Chemischen Untersuchungsstelle V der Bundeswehr in Stuttgart - danke ich für das mir entgegengebrachte Verständnis und Wohlwollen.

Ferner danke ich allen Mitarbeitern des Lehrstuhls für Pharmazeutische Technologie und der Chemischen Untersuchungsstelle V für die gute Zusammenarbeit. Mein besonderer Dank gilt Herrn Akademischen Rat Dr. Detlef Schenk für die vielseitige Unterstützung mit Rat und Tat, Frä. Luise Schedl für photographische Arbeiten, sowie Herrn Walter Müller, der es mit großem Geschick verstand, auch schwierige Pläne in funktionsfähige Apparaturen umzusetzen.

Außerhalb der Universitäts- und Bundeswehreinrichtungen danke ich

Herrn Präsidenten Dr. E. Nittner, Mitglied der 17. Subkommission für das Schweizer Lebensmittelbuch, für zahlreiche Diskussionen und wertvolle Informationen, sowie der Firma Meyhall Chemical AG, Kreuzlingen Schweiz, für die Oberlassung der verwendeten Galaktomannan-Substanzen.

Der Firma Wilhelm Fette, Schwarzenbek, danke ich für die Bereitstellung der instrumentierten Exzenterpresse Exakta 1, sowie für die Gelegenheit zu den beiden Versuchen an einer Schnellaufpresse in ihren Werkshallen bei Hamburg und die Fertigung des Sonderfüllschuhes.

Der Firma E. Merck, Darmstadt, danke ich für die Oberlassung der verschiedenen Wirk- und Hilfsstoffe.

Fräulein Ludwika Moser vom Max-von-Pettenkofer-Institut in München danke ich für die freundliche Unterstützung bei den mikrobiologischen Untersuchungen.

UNTERSUCHUNG VON GALAKTOMANNANPRODUKTEN UND IHRE EINSATZMÖGLICHKEIT ALS TABLETTIERHILFSSTOFF

1.	E i n l e i t u n g	1
1.1	Galaktomannan - Vorkommen und Darstellung	1
1.2	Chemischer Aufbau	5
1.3	Galaktomannan-Produkte	6
1.4	Eigenschaften	7
1.5	Anwendungsgebiete	9
1.5.1	Nichtpharmazeutischer Bereich	9
1.5.2	Pharmazeutischer Bereich	9
1.6	Gegenstand der Untersuchungen	11
2.	Zur Charakterisierung depolymerisierter Galaktomannan-Typen	12
2.1	Bestimmung des Molekulargewichtes	12
2.2	Rheologisches Verhalten	17
2.2.1	Versuchsdurchführung	18
2.2.2	Berechnung	19
2.2.3	Diskussion	23
2.3	Ordnungszustand	23
2.3.1	Röntgenbeugungsanalyse	25
2.3.2	Bestimmung des Kristallinitätsgrades	27
2.3.2.1	Guinier-Verfahren	27
2.3.2.2	Zählrohr-Interferenz-Goniometrie	36
2.3.2.2.1	Auswertung der Ergebnisse	37
2.4	Infrarotspektroskopische Untersuchungen	43
2.5	Rasterelektronenmikroskopie	47
2.6	Mikroskopische Untersuchungen im polari- sierten Licht	49
2.7	Mikroskopischer Quelltest	52
2.8	Differentialthermoanalyse	54
2.8.1	Vergleichende DTA-Untersuchungen der ver- schiedensten GM-Typen	55
2.8.2	Einfluß des Trocknungsprozesses	63

3.	Eignung als Tablettierhilfsstoff	65
3.1	Galenische Kennzahlen	66
3.1.1	Pulvertechnologische Kennzahlen	67
3.1.1.1	Korngrößenverteilung	67
3.1.1.2	Bestimmung des Schüttgewichtes und des Stampfgewichtes	69
3.1.1.3	Fließverhalten	70
3.1.2	Tablettenkennzahlen	71
3.1.2.1	Relative Standardabweichung	71
3.1.2.2	Mechanische Widerstandsfähigkeit	73
3.2	Sorptionsverhalten	75
3.3	Verhalten in künstlichen Gastrointestinal- säften	80
3.4	Keimgehalt	91
3.4.1	Bestimmung der Gesamtkeimzahl	91
3.4.2	Prüfung auf coliforme Keime	93
3.5	Prüfung auf Wechselwirkungen mit Arznei- stoffen	94
4.	Einsatzmöglichkeiten als Tablettierhilfs- stoff	96
4.1	Zerfallsfördernde Eigenschaften	96
4.2	Verwendung als Matrixbildner für Retard- tabletten	98
4.2.1	Quellverhalten	99
4.2.2	Charakterisierung des Quellverhaltens durch Quellkraftkurven	102
4.2.2.1	Beschreibung der verwendeten Apparatur	102
4.2.2.2	Instrumentierung mit Dehnungsmeßstreifen	105
4.2.2.3	Messung der Quellkraft	110
4.3	Freisetzungsverhalten von Retard-Tabletten auf Galaktomannanbasis	110
4.3.1	Einfluß des Galaktomannantyps auf das Frei- setzungsverhalten	111
4.3.2	Einfluß der Galaktomannan-Konzentration auf das Freisetzungsverhalten	114

4.3.3	Abhängigkeit des Liberationsverhaltens von der aufgewendeten Preßkraft	114
4.3.4	Einfluß des anionischen oder kationischen Wirkstoffcharakters auf die Freisetzung	116
5.	Zusammenfassende Betrachtung der bisherigen Ergebnisse	117
6.	Versuche zur Verbesserung des Tablet-tierverhaltens durch Veränderung maschi-neller Gegebenheiten	118
6.1	Veränderungen am Füllschuh der Exzenter- presse	118
6.2	Preßversuche auf einer Rotationsschnell- läufermaschine	120
7.	Entwicklung eines gut tablettierfähigen Galaktomannanproduktes	126
7.1	Einfluß auf die relative Standardabwei- chung	128
7.2	Bestimmung der Einzeldosierungsgenauig- keit	130
7.3	Verpreßbarkeit auf Rotationsschnellläufern	130
7.4	Freisetzungsverhalten	133
7.5	Zerfallsfördernde Wirkung	134
8.	Verfahren zur Verbesserung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Nitrofurantoin-Tabletten	135
8.1	Eigenschaften von Nitrofurantoin und sei-nen Zubereitungen	136
8.2	Verbesserung der Auflösungsrate von Nitro-furantoin	139
8.2.1	Nitrofurantoin-Sprüheinbettung	139

8.2.2	Differentialthermoanalytische Untersuchungen von Nitrofurantoin und Nitrofurantoin-Sprüheinbettungen	142
8.2.3	Vergleichende Prüfung des in-vitro-Liberationsverhaltens von Nitrofurantoin-Tabletten	145
8.2.4	Prüfung der biologischen Verfügbarkeit	148
8.3	Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung durch Formulierung einer GM-Hydrokolloid-Matrix-Tablette	152
9.	Zusammenfassung	155
10.	Anhang	158
10.1	Verwendete Materialien	158
10.2	Verzeichnis der Abkürzungen	159
11.	Literaturverzeichnis	160
	Lebenslauf	177

1. Einleitung

1.1 Galaktomannan - Vorkommen und Darstellung

Galaktomannane stellen die Endospermteile von Samen verschiedener Leguminosenarten dar. Am bekanntesten sind der **G u a r G u m m i** (Guaran, Guar Gum), der aus den Samen von *Cyamopsis tetragonolobus* L. stammt und das **J o h a n n i s b r o t k e r n m e h l** (Carubin, Locust Bean Gum, Carob Gum), das aus den Samen von *Ceratonia siliqua* L. gewonnen wird (1,2). Abbildung 1 zeigt Guar-Saat neben Johannisbrotkernen.

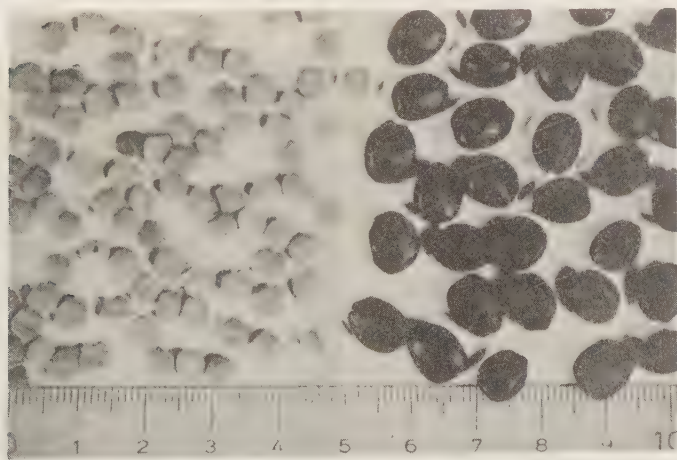


Abb. 1 Guarsaatkerne

Johannisbrotkerne

Neuerdings wird auch **T a r a k e r n m e h l**, das Endospermmehl von *Caesalpinia spinosa* L., angeboten (3). Weitere Galaktomannane sind in *Espina Corona* und *Trigonella foenum-graecum* L. enthalten (4).

Guar als Lieferant von Guaran gehört zu den ältesten Kul-

turpflanzen. Schon lange vor unserer Zeitrechnung wurde diese Hülsenfrucht in Indien und Ägypten angebaut und vor allem als Viehfutter verwendet (5). Heute sind Indien, Pakistan und Texas die Hauptanbauggebiete (1,2).

Dem Johannisbrotbaum begegnet man im gesamten Mittelmeergebiet. Daß auch seine Früchte seit Jahrhunderten als Nahrungsmittel erkannt und genutzt werden, kann man daraus ersehen, daß einer Legende zufolge Johannes der Täufer sich in der Wüste von Früchten dieses Baumes ernährte und diese seit jener Zeit Johannisbrot heißen (6).

Die Hauptanbauggebiete von Tara befinden sich in Ecuador und Peru (7).

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen Querschnitte von Guarsaatkern und Johannisbrotkern.



Abb. 2 Querschnitt Guarsaatkern
(leicht vergrößert)



Abb. 3 Querschnitt Johannisbrotkern
(leicht vergrößert, Dunkelfeld)

Die mikroskopischen Aufnahmen sind in Abbildung 4 schematisch erklärt.

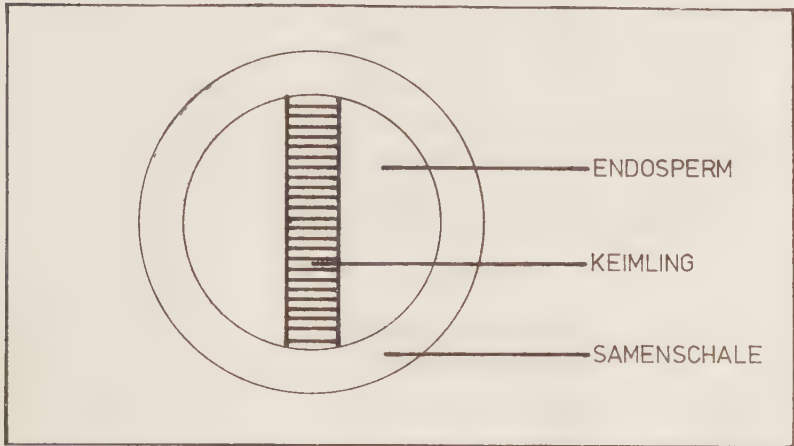


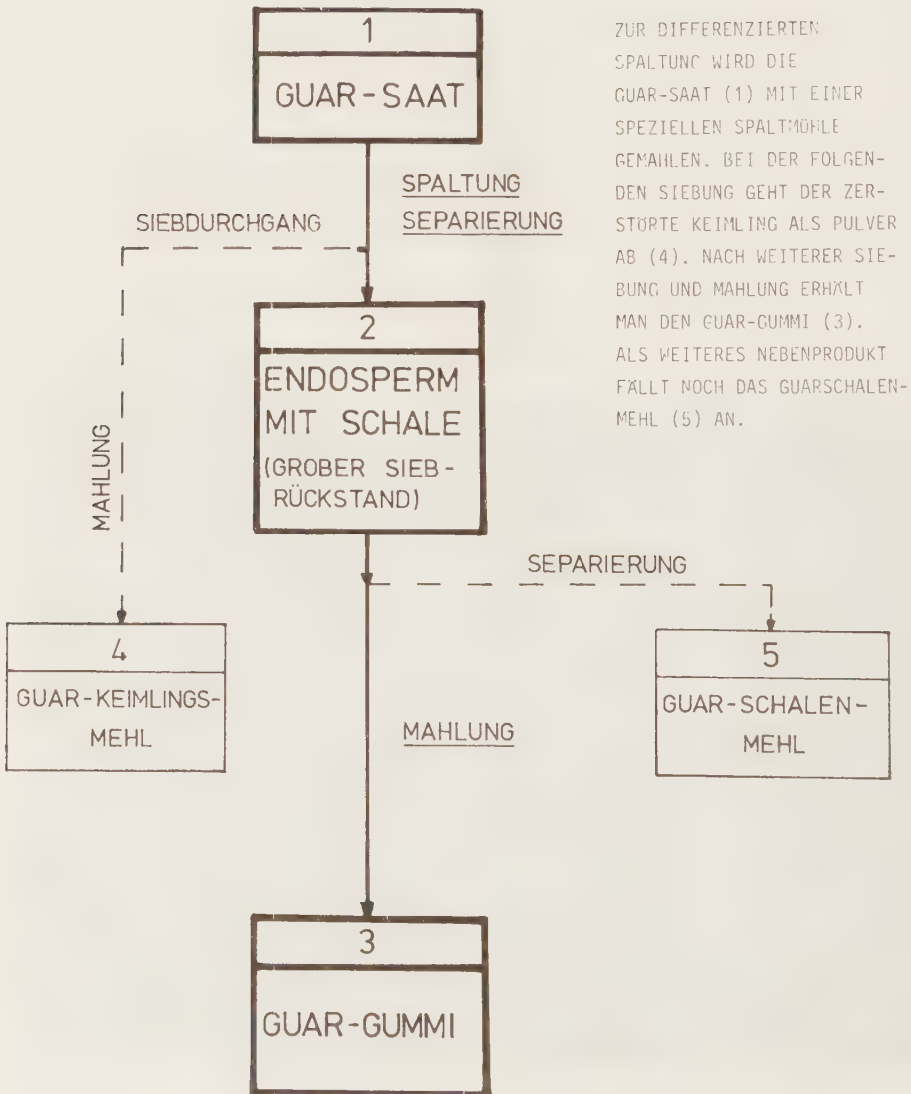
Abb. 4 Schematische Erklärung zu Abb. 2 und 3

In industriellem Maßstab werden die Galaktomannane mit Hilfe der Müllereitechnik hergestellt. Abbildung 5 zeigt schematisch den Ablauf der Gewinnung.

Als Jahresweltproduktion von Endospermmehlen werden beim Johannisbrot ca. 14 000 bis 15 000 Tonnen und beim Guar ca. 70 000 bis 80 000 Tonnen angegeben (8).

Von den aus anderen Pflanzen gewonnenen Galaktomannanen liegen noch keine verlässlichen Zahlen vor.

ABB.5 HERSTELLUNG VON GUAR-GUMMI
(SCHEMATISCHE DARSTELLUNG)



1.2 Chemischer Aufbau

Galaktomannane sind Polymere, die aus β -1,4-glykosidisch verknüpften Mannoseeinheiten, die mit einzelnen α -1,6-glykosidisch gebundenen Galaktoseresten substituiert sind, bestehen. Unterschiedliche Provenienzen wirken sich auf die statistische Verteilung der Galaktoseverzweigungen aus. Entsprechende Untersuchungen haben gezeigt, daß das Verhältnis von Galaktose zu Mannose beim Guaran im Mittel 1:2, beim Carubin 1:4 und beim Taragummi 1:3 beträgt (9, 10,11). Abbildung 6 zeigt eine schematische Darstellung des Galaktomannan-Moleküls.

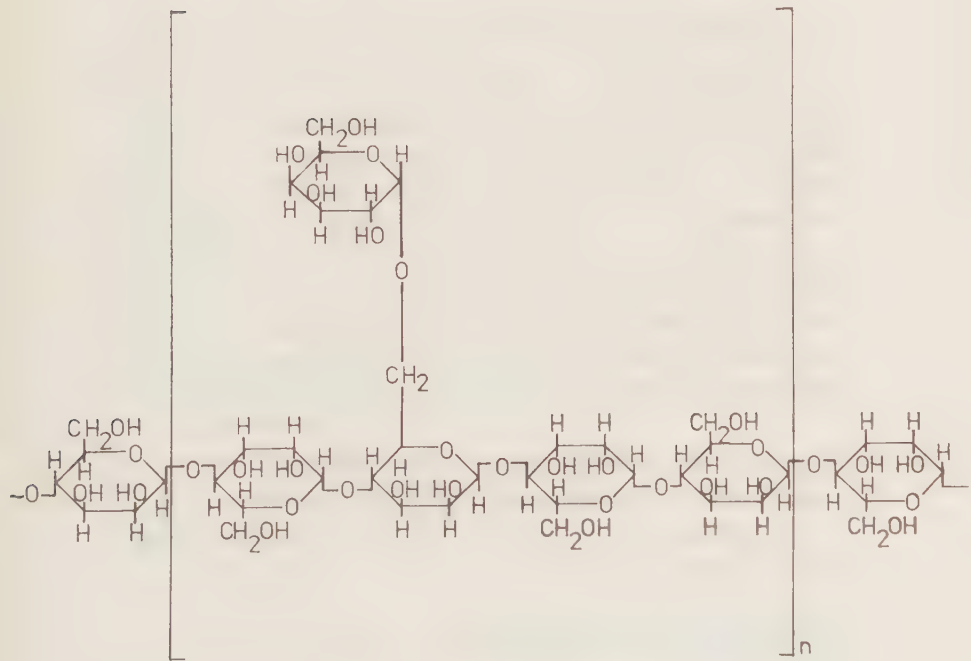


ABB.6 STRUKTURELLER AUFBAU EINES GALAKTO-MANNAN-MOLEKÜLS AM BEISPIEL CARUBIN

Über die statistische lokale Verteilung der Seitengruppen, sowie die tatsächliche räumliche Struktur werden zur Zeit mehrere Theorien diskutiert, ohne daß sich bis jetzt eine allgemein anerkannte Vorstellung durchsetzen konnte (12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

Sowohl die Mannose- als auch die Galaktose-Einheiten von Guar- und Johannisbrotkernendospermehl verfügen über Hydroxylgruppen in "cis"-Stellung. Diese benachbarte Lage zweier Hydroxylgruppen steigert deren Reaktionsbereitschaft in Bezug auf die Ausbildungstendenz von H-Brücken und dürfte auch für die hohe H_2O -Sorptionsrate der Galaktomannane mitverantwortlich sein.

1.3 Galaktomannan-Produkte

Durch physikalische oder chemische Methoden können wie bei anderen natürlichen Polymeren (19, 20, 21) auch die Eigenschaften der Galaktomannane verändert werden (22). Entsprechende Vorbehandlung erbringt Produkte mit besonderem Quellverhalten und veränderten rheologischen Eigenschaften:

Galaktomannan-Derivate

Durch Umsetzen von Guaran oder Carubin mit den entsprechenden Monohalogenfettsäuren gewinnt man die entsprechenden Carboxymethyl- bzw. Carboxyäthyl-Galaktomannane.

Alkyl- und Hydroxyalkyl-Galaktomannane

Sie werden durch Verätherung der Polysaccharide mit Alkylhalogeniden bzw. durch Umsetzung mit Äthylen- oder Propylenoxid dargestellt.

Depolymerisierte Galaktomannane

Durch gezielte Depolymerisation in sauerem oder alkalischem Milieu in Anwesenheit von H_2O_2 werden die Makromoleküle partiell gespalten und man erhält Produkte mit verbesserter

Löslichkeit und definierten Viskositäten.

Abbildung 7 zeigt schematisch den Ablauf der Herstellung.

Über den Verlauf der beschriebenen Kettenspaltung bei der Depolymerisation von Galaktomannanen und die dabei auftretenden Spaltstücke liegen, soweit bekannt, keine exakten Untersuchungen vor. Man darf wohl aber gewisse Parallelen zu oxidativen Spaltungsreaktionen, z.B. bei Cellulose, annehmen (23). Diese sind wohl häufiger untersucht worden, aber kaum so eindeutig abgeklärt, daß man einen genauen Reaktionsablauf angeben könnte (24,25,26,27,28,29,30,31).

1.4 Eigenschaften

Guaran und Carubin sind in organischen Lösungsmitteln unlöslich. In Wasser zeigen sie nach deutlicher Quellung - Guar Gummi quillt schon sehr stark in kaltem Wasser, Johannisbrotkernendospermehl bedarf zur vollständigen Quellung einer Erhitzung auf ca. 350 - 360 K (ca. 80 - 90°C) - eine mehr oder weniger ausgeprägte Löslichkeit. In der Regel entstehen hochviskose trübe Schleime, aus denen durch Zugabe organischer Lösungsmittel oder starker Elektrolyte in hoher Konzentration eine Kolloidausfällung erzielt werden kann. Galaktomannan-Produkte allein werden als Polymer-substanz für Hydrogele nicht verwendet, dagegen setzt man zur Steigerung des Geliervermögens Mischungen mit anderen Polysacchariden erfolgreich ein (32,33).

Die Angaben zum Molekulargewicht des nativen Galaktomannans liegen zwischen 220 000 und mehreren Millionen (34, 35,36,37).

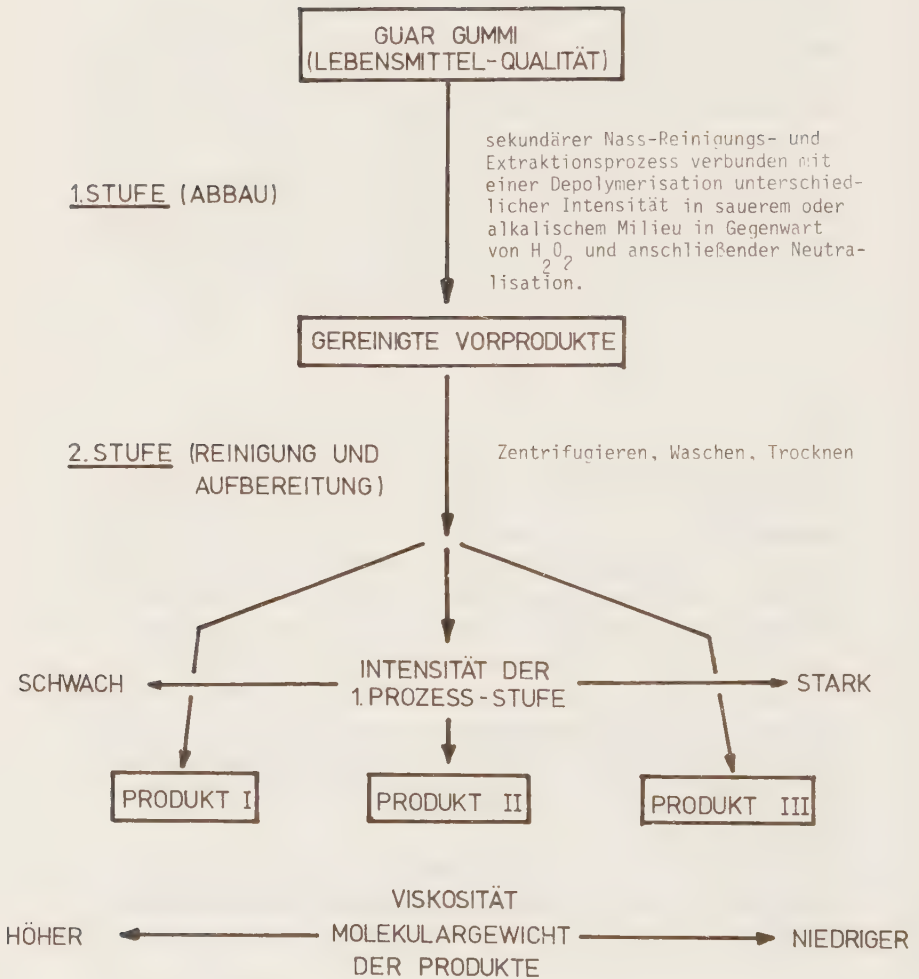


ABB. 7 SCHEMATISCHE ÜBERSICHT ZUR HERSTELLUNG VON DEPOLYMERISIERTEN GALAKTOMANNAN-PRODUKTEN (nach Angaben von Dr. E. Nittner)

1.5 Anwendungsgebiete

1.5.1 Nichtpharmazeutischer Bereich

Seit etwa zwei Jahrzehnten werden ständig mehr Einsatzmöglichkeiten für Galaktomannan entdeckt. Hydrokolloide dieses Typs werden als in physikalischer, chemischer und organoleptischer Hinsicht recht indifferenten Hilfsstoff in der Papier-, Textil-, Bau-, Bleistift-, Tabak-, Leder-, Sprengstoff- und Lebensmittelindustrie verwendet. Ein weiteres wichtiges Anwendungsgebiet stellt die reinigende Wirkung als Flockungshilfsmittel bei der Wasseraufbereitung dar und neuerdings findet dieses vielseitige Naturprodukt bei der weiteren Ausbeutung erschöpfender Erdölfelder eine bei der zunehmenden Ölnapppheit höchst interessante Verwendung (8,10,38,39,40,41,42,43).

1.5.2 Pharmazeutischer Bereich

Die älteste "pharmazeutische" Anwendung dürfte wohl die als Hilfsstoff für die Herstellung von Mumienpaste im alten Ägypten vor rund 5 000 Jahren sein (18).

Heute werden im Hinblick auf die galenische Anwendung von Galaktomannan speziell aufbereitete Qualitäten des *G u a - r a n s* eingesetzt: Z.B. Galaktomannan in Form von Meyprogat® 120 und 150, wenn bei geringer Konzentration hohe Viskositäten gewünscht werden, im übrigen Meyprogat® 30, 60 und 90, welche aus der Gruppe der depolymerisierten Galaktomannane stammen (44). NÜRNBERG (45) berichtet von der Entwicklung eines besonders weitgehend depolymerisierten Produktes, mit dem auch höher konzentrierte Lösungen gewonnen werden können: Meyprogat® 7 für die spezielle Anwendung als Hilfsstoff für Sprüheinbettungen. So wird es vor allem für die Gewinnung stabiler Vitamineinbettungen, z.B. für Cyanocobalamin-Sprüheinbettungen, erfolgreich

eingesetzt (46,47). Bei Pallidin® konnte durch Herstellung von Galaktomannan-Sprüheinbettungen eine signifikante Verbesserung der Blutspiegelwerte erzielt werden (48).

Natürlich besteht - wie auch im technischen Bereich - die Möglichkeit der Anwendung als Schutzkolloid, z.B. für flüssige Arzneiformen (20,49) und in jüngster Zeit konnte am hiesigen Institut der rekristallisationshemmende Effekt in cortisonhaltigen Cremes nachgewiesen werden (50).

Auf dem Tablettensektor wurden günstige Effekte bei der Verwendung von guaranhaltigen Bindemittellösungen für die Herstellung von Klebstoffgranulaten festgestellt. Man erzielte im Vergleich zu einigen anderen Bindemitteln eine Verbesserung von Friabilität, Bruchfestigkeit und Zerfall (51,52). Auch eine Verwendung nativer Produkte als Sprengmittel wurde diskutiert (53,54). Nach einer amerikanischen Patentauslegeschrift (55) ist auch C a r u b i n für die Gewinnung von Tablettenpreßmassen, und zwar einer Tricalciumphosphat enthaltenden, direkt komprimierbaren Tablettengrundlage mit guten Bindungs-, Riesel- und Zerfallseigenschaften, geeignet.

Im Rahmen der Entwicklung eines Retardprinzips, bei dem die Wirkstoff-Freisetzung möglichst unabhängig von den individuellen Schwankungen der pH- und Enzymverhältnisse erfolgt (56), berichten NORNBERG und RETTIG über die Verwendung von Guaran als geeignetem Hilfsstoff (57). Seit dem Zweiten Weltkrieg wird die Behandlung von Ernährungsstörungen bei Kleinkindern mit Heilnahrung auf Galaktomannanbasis in Form von z.B. Nestargel® praktiziert (8,58). Mit Ausblick auf die Zukunft beschäftigt man sich zur Zeit mit dem möglichen Einfluß von Galaktomannan auf die Höhe des Cholesterinspiegels im Blutserum (59) und der für Diabetiker vielleicht sehr interessanten Möglichkeit, den zeitlichen Ablauf der postprandialen Glucoseabsorption zu beeinflussen (60).

1.6 Gegenstand der Untersuchungen

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Verwendbarkeit lebensmittelrechtlich zugelassener Galaktomannanprodukte (61) in Form von Meyprogat® 7, 30, 60, 90, 120, 150 sowie Fleur Mesh 100 und Mesh 200 als Tablettierhilfsstoff. Die Meyprogat®-Typen werden im folgenden als GM 7, 30, 60 usw., die Fleur-Sorten als F M 100 bzw. F M 200 bezeichnet.

Angesichts der noch bestehenden Informationslücken war eine weitere Untersuchung und Kennzeichnung der verschiedenen Typen notwendig. Für dieses Vorhaben wurden unter anderem moderne Methoden wie die Differentialthermoanalyse und die Röntgendiffraktometrie eingesetzt.

Da schon nach den ersten Versuchen erkennbar war, daß den Carubinprodukten (Fleur) sowie Meyprogat® 120 und 150 wegen ihrer ungünstigen Auswirkungen auf die mechanische Widerstandsfähigkeit der Tabletten eine geringere Bedeutung zukommen würde, galt das Hauptaugenmerk des Verfassers den depolymerisierten Guaranprodukten in Form von GM 7, 30, 60 und 90.

Bekanntlich kann die galenische Eignung eines Hilfsstoffs nur umfassend beurteilt werden, wenn die entsprechenden Prüfungen hinsichtlich Liberations- und Auflösungsverhalten nicht an Placebomischungen, sondern mit entsprechendem Arzneistoffgehalt durchgeführt werden.

Als kationische und anionische Modellwirkstoffe wurden Procainhydrochlorid und Ascorbinsäure wegen der günstigen Nachweismöglichkeiten eingesetzt, ohne daß die therapeutische Eignung für eine Retardformulierung damit angesprochen werden soll.

2. Zur Charakterisierung depolymerisierter Galaktomannan-Typen

Nahezu jeder häufig verwendete pharmazeutische Hilfsstoff ist heute durch chemische, physikalische und sensorische Parameter ausreichend gekennzeichnet. Diese möglichst eindeutige Beschreibung der qualitativen Eigenschaften eines Stoffes ist von ausschlaggebender Bedeutung für die Überprüfung seiner Identität und seines Wertes, insbesondere auch für die Reproduzierbarkeit des Produktes und der damit hergestellten Arzneimittel.

Für die Ausgangs- wie auch für die depolymerisierten Produkte lagen einige Kennzahlen, wie z.B. das Lösungsverhalten, verschiedene Viskositätsangaben usw., vor, doch handelte es sich dabei um Parameter, die zwar für die ursprüngliche Verwendung auf dem Lebensmittelsektor voll ausreichen mögen, auf dem wesentlich spezifischeren Pharmasektor hinsichtlich ihrer kennzeichnenden Funktion aber oft nur wenig befriedigen können.

So erschien es unumgänglich, zunächst nach weiteren charakteristischen Kennzahlen zu suchen, um auch dieser Stoffgruppe mit den zur Verfügung stehenden modernsten, aber auch bewährten herkömmlichen Methoden, zu einer genaueren Kennzeichnung zu verhelfen, bzw. die Möglichkeit einer Routineüberwachung solcher Produkte mit Hilfe moderner Methoden zu prüfen.

2.1 Bestimmung des Molekulargewichtes

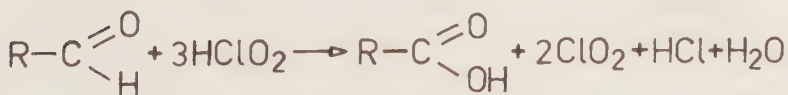
Eine der ersten Fragen, die sich bei Betrachtung einer Polymersubstanz für den Galeniker, z.B. wegen des engen Zusammenhanges mit der Viskosität, aber auch allgemein aufwirft, ist die nach dem Molekulargewicht.

Für die Bestimmung dieser Größe bei biologischen Makromolekülen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben. Häufig angewendet werden die Verfahren der Lichtstreuung (62,63,64), der Ultrazentrifugation (65,66,67) und der Gelfiltration (68,69,70,71,72). Nach dem letzteren Verfahren lassen sich im Augenblick keine effektiven Aussagen bezüglich des Molekulargewichtes von depolymerisierten Galaktomannanen treffen, da die Gelporengrößen nur anhand sphärokolloidaler Dextrane geeicht sind und keine Kennzahlen für mit GM vergleichbare Linearkolloide vorliegen.

Die Bestimmung mit der Ultrazentrifuge erwies sich bereits nach wenigen Versuchen als wenig erfolgversprechend, da die hierzu erforderlichen Vorarbeiten wie z.B. Carbanilierung (36,37) - um die Galaktomannane in organischen Lösungsmitteln löslich zu machen - verhältnismäßig aufwendig sind und bei Versuchen in wässriger Lösung wegen zu starker intramolekularer Wechselwirkungen keine Auswertung möglich ist.

Vorteilhaft erwies sich eine von LAUNER und TOMIMATSU (73, 74) beschriebene Methode, der die Bestimmung der reduzierenden Endgruppen zugrunde liegt. Bei diesem Verfahren wird die endständige Aldehydgruppe mit Natriumchlorit zur Carboxylgruppe oxidiert:

(Gl. 1)



Wie von HUI (75) festgestellt wurde, bedürfen die von den oben genannten Autoren beschriebenen Reaktionsbedingungen einer Modifizierung. So erwies sich eine Reaktionstemperatur von 323 K (50°C) als zu hoch, da schon nach drei Stunden Depolymerisationserscheinungen, mit denen eine gleich-

mäßige Zunahme der Aldehydgruppen einhergeht, auftraten. Durch eine Temperatur von 298 K (25°C) kann diese Erscheinung vermieden werden. Eine Reaktionsdauer von 9 Stunden erwies sich als optimal.

Für die Untersuchung der vorliegenden GM-Substanzen wurde folgende Methode festgelegt:

Die Reaktion wird in braunen Glasflaschen mit Schliffstopfen durchgeführt, die zur Verhinderung unerwünschten Lichtzutritts zusätzlich mit Aluminiumfolie umwickelt werden. Das umgebende Medium bildet ein geschlossenes auf 298 K $\pm 0,2$ K (25 $\pm 0,2^\circ\text{C}$) thermostatisiertes Wasserbad.

Je 10,0 ml 0,01 N-Natriumchlorit-Lösung und 3 M-Natriumphosphatpuffer (pH 3,14 bei 298 K)* werden zu 10,0 g einer Guaran- oder Carubin-Lösung bestimmter Konzentration** gegeben. Bei den Blindproben ersetzen 10,0 ml frisch destilliertes Wasser die Polysaccharid-Lösung. Dann werden die Flaschen 9 Stunden lang in das Wasserbad gestellt und anschließend die Reaktion mit 5,0 ml 1,5 proz. Natriumbicarbonatlösung gestoppt. Der pH-Wert steigt dabei auf 5:

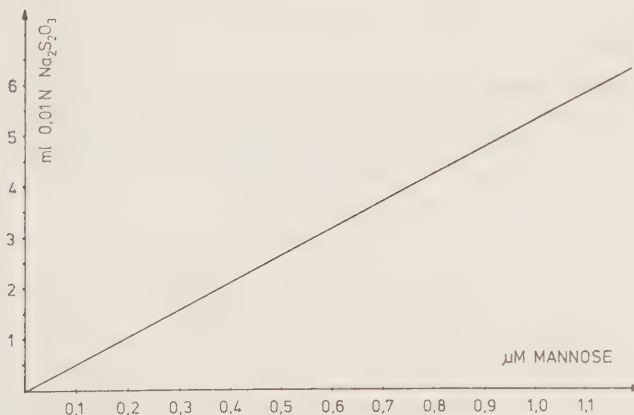
* Herstellung des Phosphatpuffers:

Eine Stammlösung mit 828 g Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat und 19,6 g 85 proz. Orthophosphorsäure wird hergestellt und durch Verdünnung im Verhältnis 1:2 mit Wasser auf einen pH-Wert von 3,14 bei 25°C eingestellt (68,69).

** Zur Herstellung von Galaktomannanlösungen bekannter Konzentration wurde ein empirisch ermitteltes Quantum in Wasser gelöst, die Lösung über eine großporige, mit Seesand beschickte Fritte abgenutscht und der Trockenrückstand nach Trocknung im Vakuumtrockenschrank bei 343 K (70°C) bestimmt. Sollgehalt der verwendeten Lösung: 500 mg/100 ml.

Durch 15 minütiges Einleiten von Stickstoff wird das als Nebenprodukt gebildete Chlordioxid entfernt. Nach Zugabe von 0,5 g Kaliumjodid und 7,5 ml 6 N-Schwefelsäure wird das durch nicht umgesetztes HClO_2 ausgeschiedene Jod mit 0,01 N-Natriumthiosulfatlösung titriert. Die Differenz zwischen dem Natriumthiosulfatverbrauch von Probe und Blindwert entspricht der Menge Natriumchlorit, die zur Oxidation der endständigen Aldehydgruppen verbraucht wird. Aus einer unter gleichen Bedingungen unter Verwendung von Verdünnungen einer 2 μM -Mannoselösung erstellten Eichkurve (Abb. 8) werden die entsprechenden μMol Mannose abgelesen.

ABB. 8

EICHKURVE MANNOSE

Da pro Galaktomannan-Molekül nur ein Molekül Mannose mit einer endständigen Aldehydgruppe vorhanden ist, entsprechen die gefundenen μMol Mannose den vorhandenen μMol Galaktomannan. Es müssen also nur noch diese μMol Mannose mit der Galaktomannaneinwaage in Relation gesetzt und zur Bestimmung des Molekulargewichtes auf 1 Mol umgerechnet werden. Am Beispiel von GM 7 mit einer Einwaage von 62 mg GM, wurden für die Endgruppenbestimmungen 4,11 ml 0,01 N- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung verbraucht. Nach der Mannose-Eichkurve entspricht dieser Verbrauch 0,78 μM Mannose mit endständiger Aldehydgruppe. Bezogen auf die Einwaage entspricht 1 μMol Mannose somit 79,5 mg GM 7, 1 Mol 79 500 g. Das Molekulargewicht kann also mit rund 80 000 angegeben werden.

Die für die einzelnen GM-Typen erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefaßt. Sie stellen die Mittelwerte aus 5 Versuchen dar. Die Molekulargewichtsangaben beziehen sich auf das "number average molecular weight" der bei 298 K (25°C) löslichen GM-Fraktion.

Tabelle 1

Produkt		Ansatz mg GM	Verbr. 0,01 N- $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	= μM Mannose nach Eichkurve	mg GM/F = 1 μM Mannose	Molekular- gewicht
I	(GM 7)	62,0	4,11	0,78	79,5	80 000
II	(GM 30)	55,3	1,88	0,35	158,0	160 000
III	(GM 60)	56,0	0,85	0,17	329,4	330 000
IV	(GM 90)	61,2	0,5	0,1	612,0	610 000
V	(GM 120)	46,6	0,75	0,15	310,7	310 000
VI	(GM 150)	50,9	0,7	0,14	363,6	360 000
VII	(FM 100)	20,2	0,9	0,17	118,8	120 000
VIII	(FM 200)	22,3	0,84	0,17	131,2	130 000

Man sollte erwarten, daß die Molekulargewichte von Substanz I-IV mit steigendem Polymerisationsgrad ansteigen und die der nahezu oder ganz nativen Produkte V-VIII etwa in einer Größenordnung liegen, die immer noch die des am geringsten depolymerisierten Typs übertrifft. Dies ist nicht der Fall. Vielmehr liegen die erhaltenen Werte V-VIII erheblich unter den Erwartungen. Eine Erklärung ist in der Tatsache zu sehen, daß, während die depolymerisierten Guarane (I-IV) wegen ihrer Kaltwasserlöslichkeit nahezu vollständig in Lösung gehen, bei den "nativen" Guaranen und Carubinen teilweise weniger als 50 Prozent löslich sind. Daraus kann man nun schließen, daß bei V-VIII nur die niedrigmolekularen Bestandteile gelöst werden, während die höhermolekularen ungelöst zurückbleiben, bei der Filtration abgetrennt und so bei der Bestimmung nicht erfaßt werden. Folglich kann eine Aussage über das Molekulargewicht der Typen GM 120, 150 und F M 100 und M 200 nur für die kaltwasserlösliche Fraktion getroffen werden, eine weitergehende Aussage erscheint prohibitiv.

Eine Differenzierung der verschiedenen depolymerisierten GM-Typen ist jedoch, trotz auch bei dieser Bestimmungsmethode nicht ganz auszuschließender innermolekularer Wechselwirkungen, innerhalb analytischer Toleranzen möglich.

2.2 Rheologisches Verhalten

Die Literaturangaben über das rheologische Verhalten von vorbehandelten GM-Produkten beschränken sich auf die Angabe der Viskosität η von Lösungen verschiedener Konzentration. Diese Werte beruhen auf Untersuchungen mit einem Brookfield-RVT-Viskosimeter bei 20 Umdrehungen/Minute und einer Temperatur von 298 K (25°C) (45).

Angaben über das Fließverhalten, durch welches die Zuordnung zu einer der charakteristischen rheologischen Substanzklassen wie z.B. den strukturviskosen, plastischen, thixotropen Körpern usw. überhaupt erst möglich ist, fehlen unseres Wissens.

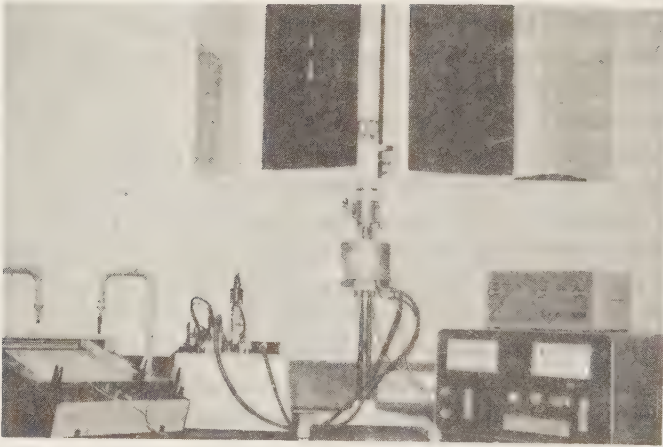


Abb. 9 Meßanordnung zur Viskositätsbestimmung

Bekanntlich gehört das Viskositätsverhalten zu den kennzeichnenden Größen für Polysaccharide (76,77), so daß eine Aufstellung von Fließkurven, die außerdem eine Berechnung der Viskosität bei verschiedenen Drehgeschwindigkeiten und damit unterschiedlicher Scherbeanspruchung ermöglicht, zwingend erforderlich war.

2.2.1 Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen wurden mit einem Haake Rotovisko RV 3 - Abbildung 9 zeigt die verwendete Meßanordnung - bei 298 K (25°C) durchgeführt. Zur Ausstattung gehörten der Meßkopf 500, die Meßeinrichtung MV I (Faktor $G = 1270$), ein Umlaufthermostat Haake FE und ein Rikadenki x-y-Schreiber. Die Messung erfolgte kontinuierlich mit einer Drehzahlvorgabe $0,1 - 1000 \text{ min}^{-1}$.

Zum Einsatz kamen 2 proz. Galaktomannanlösungen, die in folgender Weise hergestellt wurden:

Ein sorgfältig getrocknetes Becherglas wird zusammen mit einem Magnetrührer tariert. Dann werden 6,00 g der bei 23°C und 38 % rel. Luftfeuchtigkeit gelagerten Substanz eingewogen, um ein späteres Klumpen zu vermeiden mit 10 ml Aceton durchfeuchtet und unter Rühren mit 280 ml Wasser versetzt. Anschließend wird zu 300 g ergänzt. Den Ansatz läßt man unter Rühren quellen und mißt nach einer Stunde.

Die erhaltenen Fließkurven sind in Abbildung 10 und 11 dargestellt.

2.2.2 Berechnung

Aus diesen Kurven kann man nach den bekannten Zusammenhängen die einzelnen Parameter wie Schubspannung τ , Schergeschwindigkeit D und Viskosität η berechnen. Die entsprechenden Gleichungen zur Auswertung der Rotovisko-Fließkurven unter Einbeziehung gerätespezifischer Faktoren lauten dann:

$$\tau = A \cdot S \quad [\text{N/mm}^2] \quad \text{für die Schubspannung}$$

$$D = M \cdot n \quad [\text{s}^{-1}] \quad \text{für das Schergefälle}$$

$$\eta = \frac{\tau}{D} = \frac{G \cdot S}{n} \quad [\text{mPa} \cdot \text{s}] \quad \text{für die Viskosität}$$

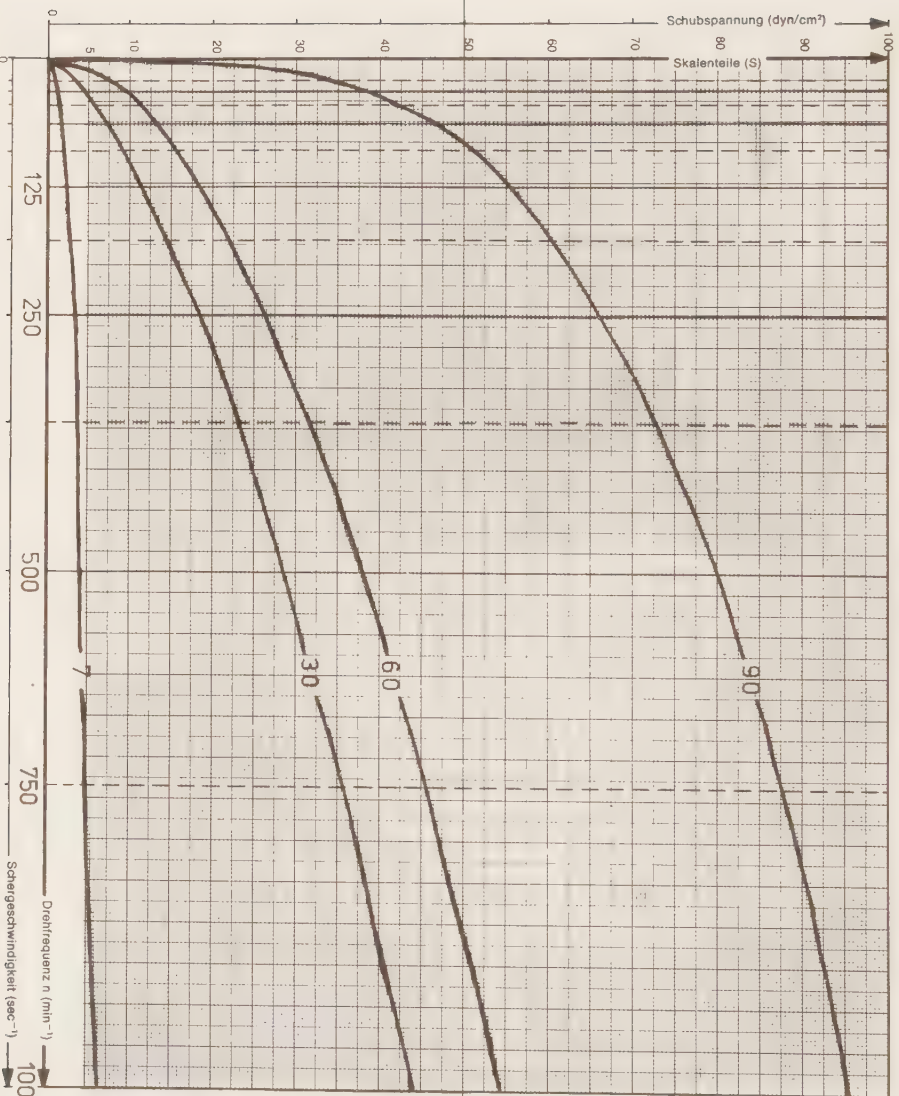
Dabei sind:

A = sog. Schubfaktor mit dem Meßsystem-spezifischen Wert 29,8 $\left[\frac{\text{N}}{\text{mm}^2 \cdot \text{s}} \right]$

S = abgelesener Wert in Skalenteilen

M = sog. Schergefällefaktor $[\text{min} \cdot \text{s}^{-1}]$

ROTOWISKO FLIESSKURVE VON GM 7, 30, 60, 90 (2% IN WASSER)



Schubspannung $\tau = A \cdot S$ (dyn/cm²)
 Schergeschw $D = M \cdot n$ (s⁻¹)
 Viskosität $\eta = \frac{G \cdot S}{n}$ (cP)



Datum 15.08.77
 Versuchsnummer 1-20
 Kunde SELBST
 Testsubstanz GM
 Konst. Testtemperatur: 290K (25°C)
 Thermostat-Typ: FE

Viskosimeter Zusammenstellung:

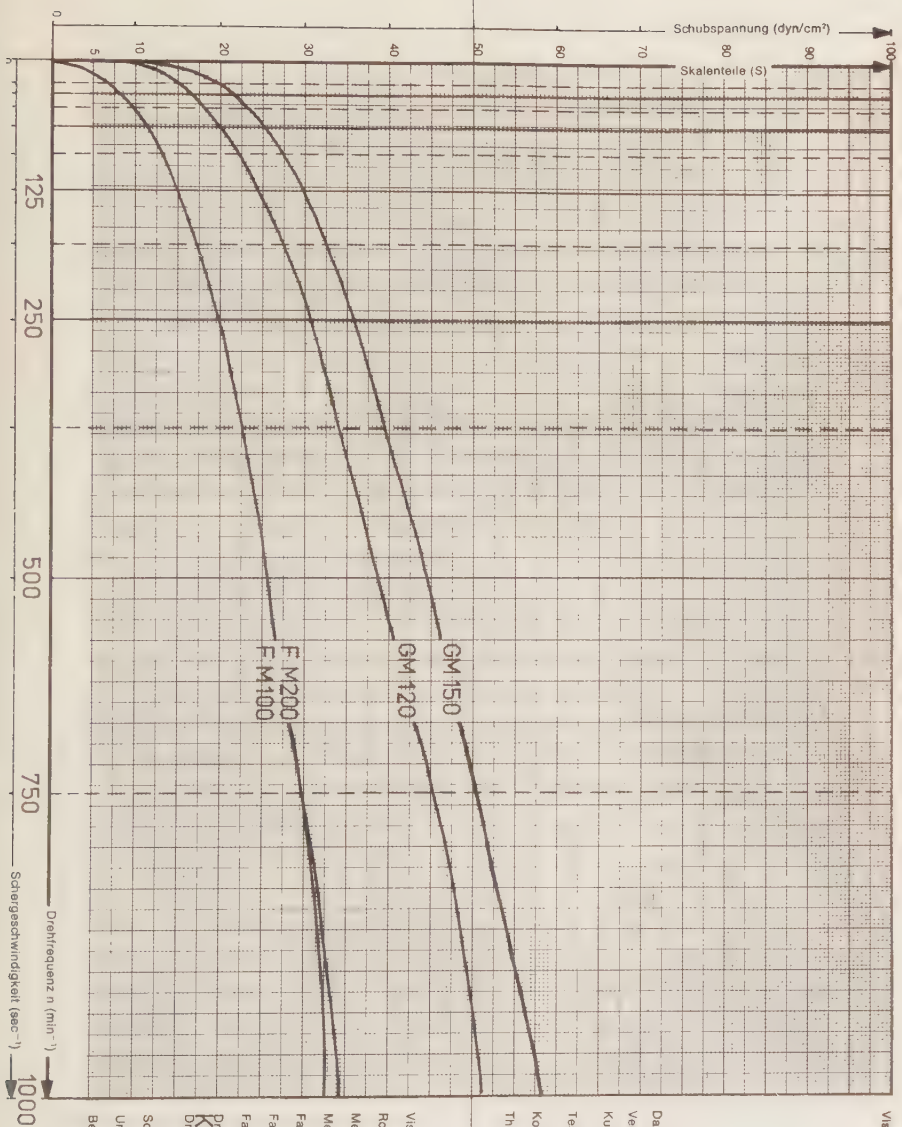
Rotovisko RV 3
 Meßkopf 500
 Meßeinrichtung: MV 1
 Faktor A 29,8
 Faktor M 2,34
 Faktor G 4270

Drehfrequenz Programm (min⁻¹):
 kontinuierlich 01-1000 min⁻¹
 Drehfrequenz - Programmgeber

Schreiber - Typ: ERIKADENKI
 Unterschrift: *gh.*
 Bemerkungen:

ABB.11

VON GM 120 UND 150 (1% IN WASSER) ROTOWISKO FLEISSKURVE VON F M100 UND M200 (2% IN WASSER)



Schubspannung $\tau = A \cdot \dot{\gamma}$ (dyn/cm 2)
 D = M (10 $^{-3}$)
 Schergeschw. $\dot{\gamma} = \frac{Q}{n} \cdot S$ (1/P)
 Viskosität $\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}}$ (cP)



Datum: 16.08.77
 Versuchsnummer: 21.40
 Kunde: SELBST
 Testsubstanz: GM / F
 Konst. Testtemperatur: 298K(25°C)
 Thermostate-Typ: FE

Viskosimeter Zusammenstellung:
 Rotovisko: RV 3
 Meßkopf: 500
 Meßeinrichtung: MV 1
 Faktor A: 29.8
 Faktor M: 2.34
 Faktor G: 1270
 Reifengröße: 01 bis
 Drehfrequenz - Programmgeber: 1000/min
 Schreiber - Typ: RIKADENKI
 Unterschrift:
 Bemerkungen:

n = Drehfrequenz $[\text{min}^{-1}]$

G = Gerätefaktor $G = 100 \cdot \frac{A}{M} \left[\frac{\text{mPa} \cdot \text{s}}{\text{s} \cdot \text{min}^{-1}} \right]$

τ = Schubspannung (abhängig von der Drehfrequenz des Rotors und dem Radienverhältnis Rotor-Stator)

D = Schergefälle (abhängig vom angelegten Drehmoment und von Radius und Höhe der Meßeinrichtung)

η = Viskosität (dynamisch) $[\text{mPa} \cdot \text{s}]$

Die umfangreichen theoretischen Grundlagen werden von W. HEINZ (78) eingehend erläutert. Tabelle 2 enthält die für verschiedene Drehzahlen berechneten Viskositätswerte η .

Tab. 2 Viskosität η der verschiedenen Galaktomannanprodukte bei 298 K (25°C) in Abhängigkeit von der Drehfrequenz n

Produkt	Konzentration %	Viskosität η $[\text{mPa} \cdot \text{s}]$ bei 298 K (25°C)		
		$n = 250$	$n = 500$	$n = 1\ 000$
GM 7	2	17,8	10,2	8,3
GM 30	2	94,0	72,4	55,9
GM 60	2	132,5	121,9	69,2
GM 90	2	335,3	203,2	121,3
GM 120	1	156,2	98,4	64,8
GM 150	1	182,9	111,3	73,7
FM 100	2	101,6	64,8	43,8
FM 200	2	101,6	64,8	41,3

2.2.3 Diskussion

Erwartungsgemäß zeigen die verschiedenen Galaktomannane mit zunehmendem Polymerisationsgrad steigende Viskositätswerte η .

Wie andere Polymersubstanzen zeigen naturgemäß auch Galaktomannan-Lösungen die Erscheinung der Strukturviskosität, die durch eine nach unten gekrümmte Fließkurve gekennzeichnet ist (Abb. 10 und 11).

Die Viskosität solcher Systeme nimmt bekanntlich mit steigender Scherbeanspruchung ab. Fließkurven von Substanzen, die außer der Strukturviskosität keine weiteren Anomalien, wie beispielsweise die einer Fließgrenze, aufweisen, gehen wie hier im Falle des Galaktomannans durch den Nullpunkt des linearen Koordinatensystems.

Das Zustandekommen dieses rheologischen Verhaltens kann man sich bei den Galaktomannanlösungen etwa so vorstellen, daß unter den Versuchsbedingungen faden- oder kettenförmige Moleküle sich in Strömungsrichtung einzustellen suchen. Dadurch sinkt ihr strömungshindernder Einfluß, was sich in einer Viskositätsminderung äußert. Bei einem stärkeren Schergefälle ist also ein hoher Teil der Moleküle zur Strömung parallel ausgerichtet - die Viskosität ist niedriger (79).

2.3 Ordnungszustand

Makromolekulare Substanzen treten in verschiedenen Erscheinungsformen auf. In Abhängigkeit vom Herstellungsprozeß können sie entweder amorph oder in unterschiedlichem Ordnungsgrad vorliegen. Existieren amorphe und mehr oder weniger kristalline Bereiche nebeneinander, so spricht man von einem Zwei-Phasen-Modell; als Ein-Phasen-Modell bezeichnet man Kristalle mit Fehlstellen (80). Die Kenntnis der Kristallinität einer makromolekularen Substanz ist für die Beurteilung des betreffenden Stoffes von Bedeutung. Eine

Möglichkeit zur Bestimmung des Ordnungszustandes besteht in der Darstellung von Röntgenbeugungsbildern, z.B. Debye-Scherrer- oder Guinier-Aufnahmen. Durch Röntgendiffraktometrie gelingt es, beim Vorliegen teilkristalliner Produkte die für den kristallinen Anteil charakteristischen Linien zu erkennen und auszuwerten. Zur Zeit ist es allerdings noch nicht möglich, für die verschiedenen Methoden zur Kristallinitätsbestimmung anzugeben, in welchem Maße sie noch auf Anteile, die neben der hauptsächlich vorhandenen Form anwesend sind, ansprechen. Neben der röntgendiffraktometrischen Methode kann man auch durch andere Verfahren Informationen über die Kristallinität erhalten. Hierzu geeignet ist die Bestimmung der Dichte und nach Literaturangaben möglicherweise die Infrarotspektroskopie. Man spricht daher bei der Angabe eines Kristallinitätsindex unter Bezugnahme auf das angewandte Verfahren von Röntgenkristallinität, Dichtekristallinität oder Infrarotkristallinität. Der Begriff der Kristallinität ist daher bei Makromolekülen genauso wenig exakt definiert wie der des Molekulargewichtes. Es ist fraglich, ob das Zwei-Phasen-Modell die Verhältnisse genau zu beschreiben vermag. Der Phasenbegriff ist bei der Interpretation der physikalischen Struktur von Kolloiden schon deshalb mit gewisser Vorsicht zu gebrauchen, da meist keine Gleichgewichtszustände vorliegen und der Übergang zwischen kristallinen und amorphen Phasen fließend ist. Durch elektronenmikroskopische oder rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen kann vielfach der Nachweis erbracht werden, daß in einer makromolekularen Substanz nebeneinander geordnete und amorphe Bereiche vorliegen. Am Beispiel des Polyamids wurden in Abhängigkeit von der Ausfällung dieser Substanz Produkte mit unterschiedlichem Ordnungszustand erhalten (80).

2.3.1 Röntgenbeugungsanalyse

Ein zur Bestimmung des Kristallinitätsgrades vorzugsweise angewendetes Verfahren stellt die Röntgenbeugungsanalyse dar. Die Methoden der Röntgenbeugung basieren auf der Streuung der tief in den Kristall eindringenden Röntgenstrahlen. Streuzentren sind die periodisch regelmäßig angeordneten Moleküle oder Ionen bzw. ihre Elektronen. Beugungsbilder entstehen dadurch, daß zwischen den an verschiedenen Punkten gestreuten Wellen Phasenverschiebungen auftreten, die zu konstruktiver oder destruktiver Interferenz Anlaß geben. Trifft ein Röntgenstrahl auf ein Kristallgitter, dessen Netzebenenabstände in der Größenordnung der Wellenlänge der Strahlung liegen, treten, ähnlich wie bei der Beugung sichtbaren Lichtes an einem Gitter, Interferenzerscheinungen auf. Der Zusammenhang zwischen der Wellenlänge λ , dem Netzebenenabstand d und dem Beugungswinkel θ wird durch die bekannte BRAGG'SCHE Gleichung beschrieben:

$$n \cdot \lambda = 2 d \sin \theta \quad (\text{Gl. 2})$$

Im Gegensatz zu Einkristallaufnahmen sind bei Pulveraufnahmen die Reflexionsbedingungen für alle Netzebenen gleichermaßen erfüllt, d.h. es treten alle Reflexe gleichzeitig auf. Die integrale Reflexintensität ist u.a. von der Stärke des Primärstrahls und von der Anzahl der beugenden Zentren (Besetzungsdichte der Netzebenen) abhängig (82).

Die Weitwinkelbeugungsdiagramme von teilkristallinen Polymeren setzen sich additiv aus dem Beugungsdiagramm der kristallinen und der nichtkristallinen Bereiche zusammen (83). Im Gegensatz zu hochgeordneten Materialien wie Kristallen liefern die teilkristallinen Hochpolymeren nur relativ wenige Interferenzen, meist nur der niedrigsten Ordnungen. Die Schärfe der auftretenden Reflexe ist durch Gitterstörungen herabgesetzt; benachbarte Interferenzen überlagern sich teilweise, so daß eine Auflösung der einzelnen nicht möglich ist. Der hauptsächlich durch die Beugung an

den ungeordneten Bereichen hervorgerufene Untergrund besitzt ein sehr breites Maximum ("amorpher Halo") in der Nähe der intensivsten Kristallreflexe; die Lage dieses Maximums wird durch die Nahordnung in der ungeordneten Phase hervorgerufen (80).

Es wurde festgestellt, daß nach der Zerstäubungstrocknung von Galaktomannan röntgenamorphe Produkte resultieren, während die übrigen GM-Typen Beugungsringe aufwiesen. Das angewandte Verfahren stellt in diesem Fall die Debye-Scherrer-Aufnahmetechnik dar (s. Abb. 11). Diese hat zwar nur ein mittleres Auflösungsvermögen, ist aber für Übersichtsaufnahmen gut geeignet.

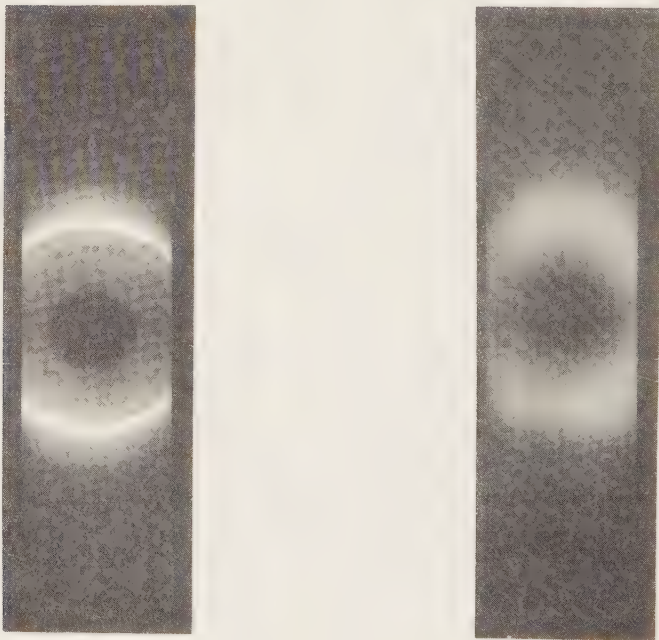


Abb. 11 GM 7 Handelsprodukt,
 ungesprüht

GM 7 Sprühtrocknungsprodukt

2.3.2 Bestimmung des Kristallinitätsgrades

2.3.2.1 Guinier-Verfahren

Ein Verfahren mit wesentlich größerem Auflösungsvermögen als die Debye-Scherrer-Aufnahmetechnik stellt das Guinier-Verfahren dar (81).

Es sollte festgestellt werden, ob nach einer Anfertigung von Guinier-Aufnahmen und anschließender photometrischer Auswertung die Kristallinitätsindizes bestimmt werden können und ob zwischen den einzelnen pharmazeutisch verwendeten Galaktomannan-Typen diesbezügliche Unterschiede bestehen. Die Auswertung erfolgt in folgender Weise:

Prinzip:

Von den zu untersuchenden Substanzen werden Röntgenbeugungsaufnahmen angefertigt und diese photometrisch ausgewertet. Dabei erhält man Kurven, die aus einem, dem amorphen Anteil zuzuordnenden, gleichmäßig verlaufenden Untergrund und mehr oder weniger scharfen Peaks - durch den kristallinen Anteil - zusammengesetzt sind.

Das Verfahren erfordert scharfe Reflexe des kristallinen Anteils und setzt diese in Beziehung zu den amorphen Bereichen.

Die Guinier-Kammer unterscheidet sich von der später durchgeführten Zählrohrgoniometrie durch einen geringen Untergrund sowie die Tatsache, daß man photometrisch die Intensitäten über längere Zeit sammeln kann, um dadurch gleichmäßige Kurven zu erhalten.

Abbildung 12 zeigt die Fokussierung eines konvergenten Primärstrahlbündels in der Guinier-Kamera (nach 81).

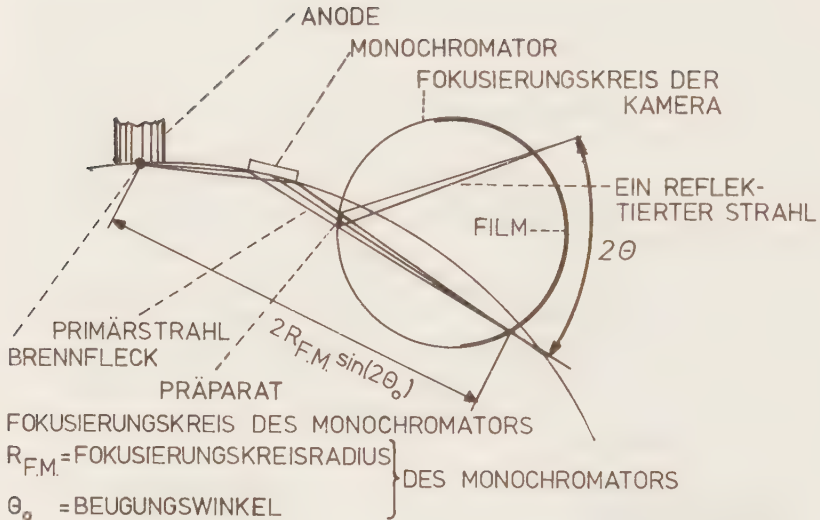


Abb. 12 Fokussierung eines konvergenten Primärstrahlbündels in der Guinier-Kamera (Asymmetrische Durchstrahlanordnung) nach (81).

Geräte:

- 1) Für die Röntgenbeugungsaufnahmen:
 Guinier-Kammer Enraf Nonius Delft 552-0-06
 Cu $K_{\alpha 1}$ -Strahlung, Quarzmonochromator.
 Röntgengenerator Philips PW 1130/00
- 2) Zur Auswertung:
 Schnellphotometer Zeiss/Jena*

Probenvorbereitung:

Beim Guinier-Verfahren wird die Probe durchstrahlt, deshalb soll die Schichtdicke nicht mehr als 0,2 mm betragen.

*An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. Kuzel und Herrn Dr. Th. Scheller, Institut für Geologie und Mineralogie, für die wertvolle Unterstützung bei der Bestimmung der Kristallinitätswerte mit Hilfe der Guiniertechnik.

Die Probensubstanz wird in die dafür vorgesehene Aussparung des Objektträgers gebracht und auf einer Unterlage aus Aluminiumfolie festgepreßt, da sich aus dem Probenmaterial kein beständiger Preßling der erforderlichen Abmessungen herstellen läßt. Die Folie leistet keinen wesentlichen Beitrag zum Untergrund.

Für GM 7 wurden die in Abbildung 13 dargestellten Bilder erhalten; aus ihnen geht der Verlust kristalliner bzw. geordneter Anteile durch den Zerstäubungstrocknungsprozeß hervor.



Abb. 13 Guinieraufnahmen von GM 7
 1) = nicht gesprühtes GM 7.

Durchführung:

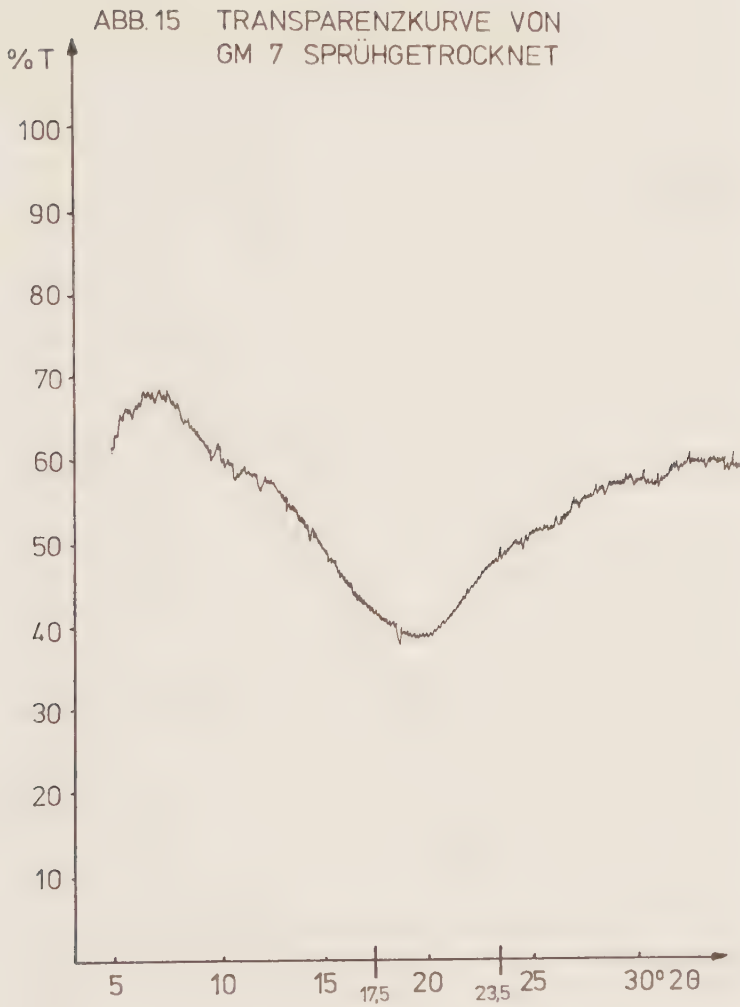
Die richtige Belichtungszeit wird empirisch ermittelt. Sie wird so gewählt, daß die stärksten Schwärzungen noch im geraden Teil der Schwärzungskurve liegen. Sie beträgt ca. 4 Stunden.

Durch Evakuierung der Kammer wird die Luftstreuung verhindert. Der verwendete Quarzmonochromator reduziert die Streustrahlung.

Die Filme werden mit einem Zeiss-Schnellphotometer ausgewertet, wobei der Film auf einem motorbetriebenen Schlitten durch den Meßstrahl bewegt und synchron dazu die Transparenz auf einem Schreiber registriert wird. Die Aufzeichnung erfolgt in Bezug auf die Transparenz linear. 1 cm Vorschub entspricht $2^0 \cdot 2 \cdot \theta$.

ABB.14 TRANSPARENZKURVE VON GM 7





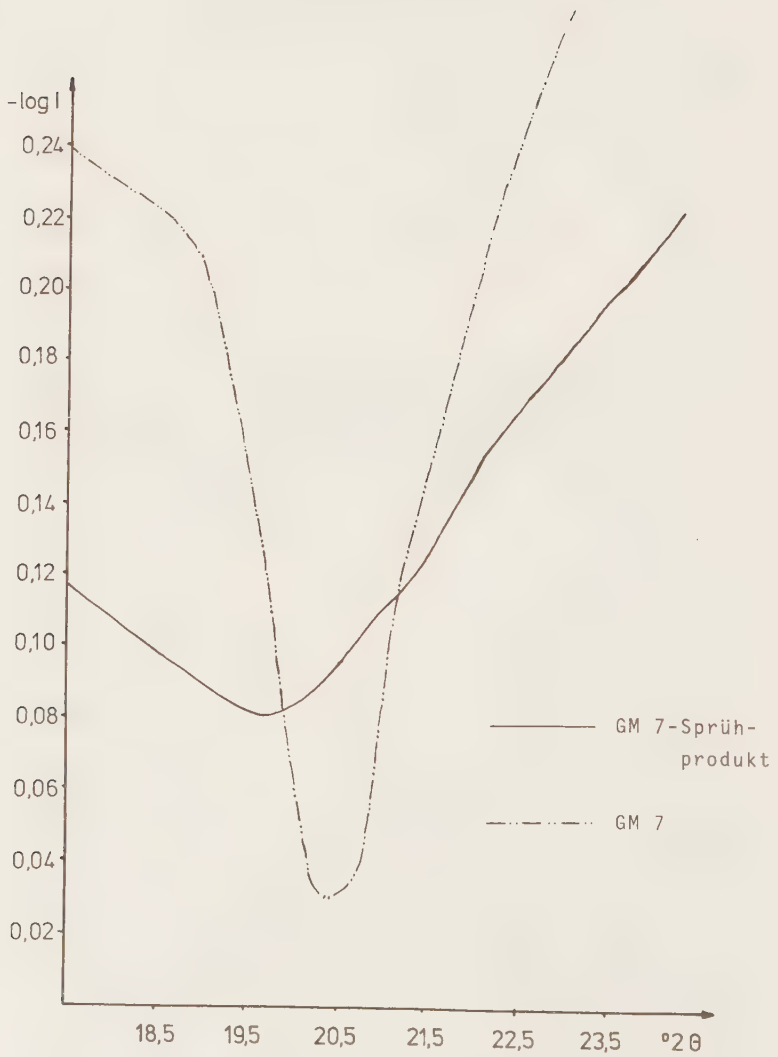


Abb. 16 Intensitätskurven von GM 7 und GM 7-Sprühprodukt

Die Abbildungen 14 und 15 zeigen die Transparenzkurven von GM 7-Produkten. Man erkennt in Abbildung 14 - im Ausgangsprodukt - außer den Beugungspeaks einen breiten Untergrund, der sich im wesentlichen von $2\theta = 5^\circ - 30^\circ$ erstreckt. Im Gegensatz dazu ist das Sprühtrocknungsprodukt durch einen "abgerundeten" Kurvenverlauf gekennzeichnet (Abb. 15). Der ausgeprägteste Reflex der kristallinen Anteile (s. Abb. 14) liegt bei $20,8^\circ$. Er wird als Bestimmungsreflex verwendet.

Die Intensität ist im benutzten Schwärzungsbereich proportional dem $-\log$ der Transparenz und die registrierte Kurve wird im Bereich $2\theta = 17,5^\circ - 23,5^\circ$ punktweise in Intensität umgerechnet (Schrittweite $0,4^\circ$) sowie logarithmisch aufgezogen (s. Abb. 16). Durch diese doppelte Logarithmierung lassen sich die Kurven direkt vergleichen; denn die durch unterschiedliche Bestrahlungsintensitäten und Probenpräparation bedingten Unterschiede wirken sich dann nur noch in einer Parallelverschiebung aus.

Problematisch ist bei derartigen Untersuchungen die Untergrundkorrektur, weil der Untergrundverlauf gekrümmt ist und die Reflexflanken flach in den Untergrund einmünden. Deshalb wird dieser unter dem Reflex nicht interpoliert, sondern aus der Aufnahme einer amorphen Probe mit ähnlichem Verlauf übernommen. Als Untergrund wird eine röntgenamorphe Type, z.B. "GM 7" gesprüht, gewählt.

Berechnung:

Unter der Annahme eines Zweiphasenmodells mit abgegrenzten kristallinen und weniger geordneten Bereichen kann man röntgenographisch den Kristallinitätsgrad ermitteln. Dazu werden die gemessenen Reflexintensitäten über dem Beugungswinkel ("Glanzwinkel") aufgetragen. Nach einem von JAYME und KNOLLE (83) vorgeschlagenen Verfahren, das im wesentlichen auf den Untersuchungen von HERMANS und WEIDINGER (84,85) sowie KAST und FLASCHNER (86) basiert, werden nach Abtrennung des Untergrundes die Flächen des amorphen Anteils (F_a) und des kristallinen Anteils (F_k) zueinander in

Beziehung gesetzt. Man erhält danach einen Kristallinitätsindex

$$K.I. = \frac{F_k}{F_k + F_a} \quad (G1. 3)$$

Zur Berechnung wird die Gesamtintensität über den Integrationsbereich integriert. Die Untergrundtypen werden entsprechend behandelt.

Dabei läßt sich aus der Verschiebung der beiden Kurven (Probenkurve und Untergrundkurve) der Proportionalitätsfaktor I_A/I_{Probe} ermitteln.

Die Peakfläche F_k ist die Gesamtfläche, multipliziert mit dem Proportionalitätsfaktor, abzüglich der Fläche des amorphen Untergrundes (F_a).

$$F_k = F_g \cdot \frac{I_a}{I_{Probe}} - F_u \quad (G1. 4)$$

I_a = Intensität des amorphen Untergrundes

I_{Probe} = Intensität der Probe

F_k = Peakfläche, entsprechend dem kristallinen Anteil

F_g = Gesamtfläche

F_u = Untergrundfläche.

Die Integration

$$F = \int_{2\theta_1}^{2\theta_2} I \cdot \Delta 2\theta \quad (G1. 5)$$

wurde durch die Rechteckformel

$$\int_a^b y dx \approx \frac{b-a}{n} \cdot (y_0 + y_1 + \dots + y_{n-1}) \text{ angenähert.}$$

Der Kristallinitätsindex K.I. errechnet sich dann als

$$\text{K.I.} = \frac{F_k}{F_g}, \quad (\text{Gl. 6})$$

wenn die Intensität des Untergrundes direkt unter dem Maximum als Bezugsgröße gewählt wird.

Da die Gesamtfläche F_g sich aus den Partialflächen für kristalline und amorphe Anteile ($F_k + F_a$) zusammensetzt, gilt:

$$\text{K.I.} = \frac{F_k}{F_k + F_a} \quad (\text{Gl. 3})$$

Durch diese Verfahrensweise wird die Methode so normiert, daß die Ergebnisse nur noch von der Strahlungsart abhängen.

Die errechneten K.I.-Werte sind in Tabelle 3a aufgeführt. Aus ihr geht hervor, daß nicht abgebaute, also weitgehend native GM-Typen (120 und 150) verhältnismäßig ungeordnet vorliegen (= K.I. von 0,1 bis 0,14). Ferner stellt man im Zuge einer mehr oder weniger starken Depolymerisation (GM 90 bis GM 7) ein Ansteigen des Ordnungsgrades fest. Die betreffenden Werte steigen bis auf ca. 0,5 an. Eine Kennzeichnung verschiedener GM-Produkte nach dem skizzierten Verfahren ist somit möglich. Die weiteren theoretischen Grundlagen werden in der entsprechenden Fachliteratur (81,82,87,88,89,90) eingehend erörtert.

2.3.2.2 Zählrohr - Interferenz - Goniometrie

Zum Zeitpunkt dieser Untersuchungen stand unserem Lehrstuhl noch kein registrierendes Röntgendiffraktometer zur Verfügung, so daß nach dessen Erhalt eine Überprüfung wünschenswert war. Die Versuche wurden deshalb mit dem neuen Röntgendiffraktometer wiederholt (Hersteller: Fa. Philips, Röntgengenerator PW 1730, Vertikalgoniometer PW 1050 mit Schrittmotor und Steuereinheit PW 1394, Proportionalzählrohr PW 1965/60, Verstärkereinheit PW 1390 mit Impulshöhen-diskriminator, Recorder PM 8203, Röntgenröhre PW 2233/20, Focus N, Anodenmaterial Kupfer, Cu-K_{α} -Strahlung, $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$).

Die Abbildung 17 zeigt den Strahlengang beim Zählrohr-Interferenz-Goniometer (nach 90).

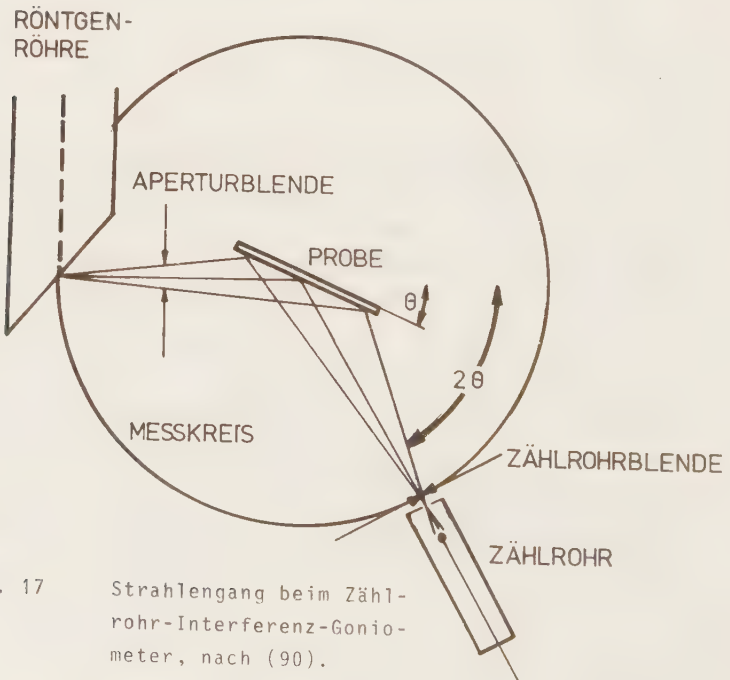


Abb. 17

Strahlengang beim Zählrohr-Interferenz-Goniometer, nach (90).

Die Goniogramme wurden mit folgender Geräteeinstellung aufgenommen:

Anodenspannung	40 kV
Heizstrom	25 mA
Meßbereich	4000 Imp/sec
Dämpfung	1 sec
Aperturblende	1°
Zählrohrblenden	0,2 mm; 1°
Winkelgeschwindigkeit	1°/min
Filter	Nickel, im Primärstrahl

2.3.2.2.1 Auswertung und Ergebnisse

Zur Berechnung muß der Intensitätsverlauf des ungeordneten Anteils in die Diffraktogramme der verschiedenen Produkte eingezeichnet werden. Es wurde für diesen Zweck - wie bei Cellulosepulvermaterial - 100 Stunden in einer Kugelmühle gemahlen (Primax, Innendurchmesser 100 mm, 17 Mahlkugeln von je 24 mm Durchmesser und 19 g Gewicht; Vertrieb durch K. Küpper, Swisttal; Materialeinwaage 15 g Galaktomannan, Umdrehungsgeschwindigkeit 100 UpM) (102). Danach wurden die für röntgenamorphe Produkte typischen Kurven ohne kristalline Beugungspeaks erhalten.

Abbildung 18 zeigt das Röntgendiffraktogramm für das 100-Stunden-Mahlprodukt von GM 7.

Diese wurden nach maßstäblicher Verkleinerung der Ordinaten in die Goniogramme der verschiedenen GM-Substanzen unter Berücksichtigung von Luftstreuung und Probenträgereffekten (s. Abb. 19) eingezeichnet. Die Flächen F_k und F_a wurden mit einem Polarplanimeter (Type 30 139, A. Ott, Kempten) ausgemessen und, wie bereits früher ausgeführt, zueinander in Beziehung gesetzt. Andere Autoren berichten für einige Polymere auch von der Möglichkeit die Peakhöhen entsprechend auszuwerten (91).

In Abbildung 20 bis 25 sind die Diffraktogramme für die verschiedenen GM-Substanzen dargestellt, aus denen sich bereits visuell die unterschiedliche Kristallinität erkennen läßt. Tabelle 3b enthält die gefundenen Kristallinitätsindizes als Mittelwerte aus fünf Bestimmungen. Die Streuung mehrerer Messungen desselben Produktes betrug einschließlich des Planimetrierfehlers maximal 0,02 K.I.-Einheiten.

Tabelle 3 Kristallinitätsindex verschiedener Galaktomannan-Typen

a) Ergebnisse nach dem Guinier-Verfahren, photometrische Auswertung						
GM 7	GM 30	GM 60	GM 90	GM 120	GM 150	
0,48	0,34	0,21	(0,07)	0,14	0,10	

b) Ergebnisse nach dem zählrohr-goniometrischen Verfahren						
GM 7	GM 30	GM 60	GM 90	GM 120	GM 150	
0,47	0,30	0,21	0,18	0,14	0,10	

Selbstverständlich sind die Zahlenangaben für den Kristallinitätsgrad keine Absolutwerte, sondern lediglich Indizes, für deren Beurteilung die Kenntnis der angewendeten Methode erforderlich ist.

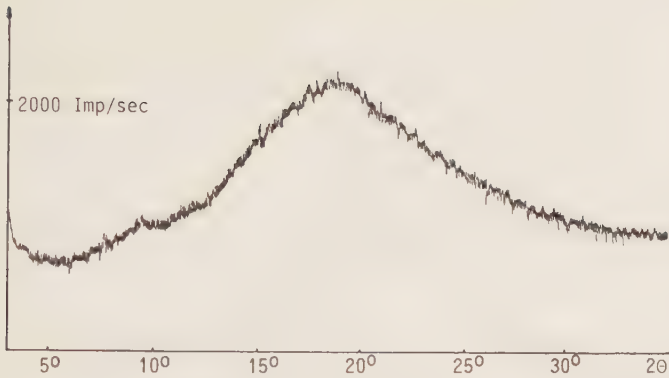


Abb. 18 Pulverdiffraktogramm von GM 7 - röntgenamorph-.
(100 Stunden gemahlen)

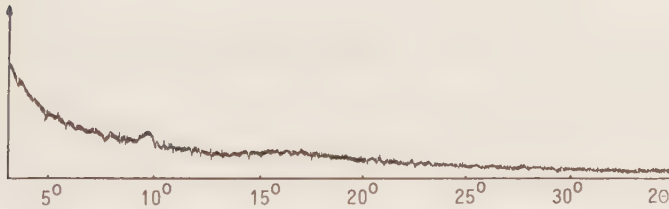


Abb. 19 Aluminium-Probenträger, leer

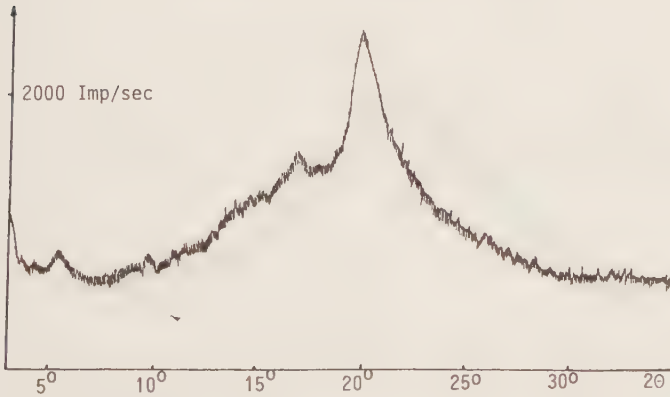


Abb. 20 Pulverdiffraktogramm von GM 7

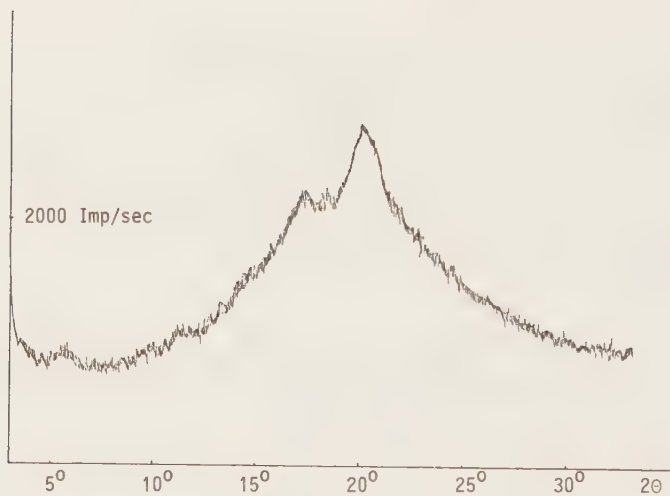


Abb. 21 Pulverdiffraktogramm von GM 30

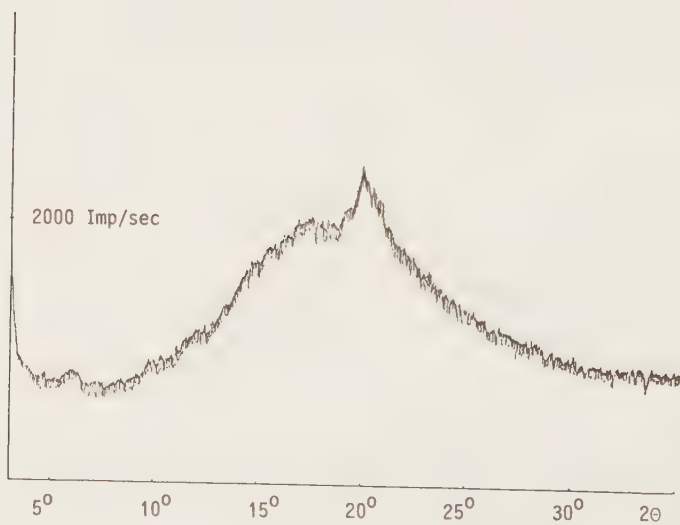


Abb. 22 Pulverdiffraktogramm von GM 60

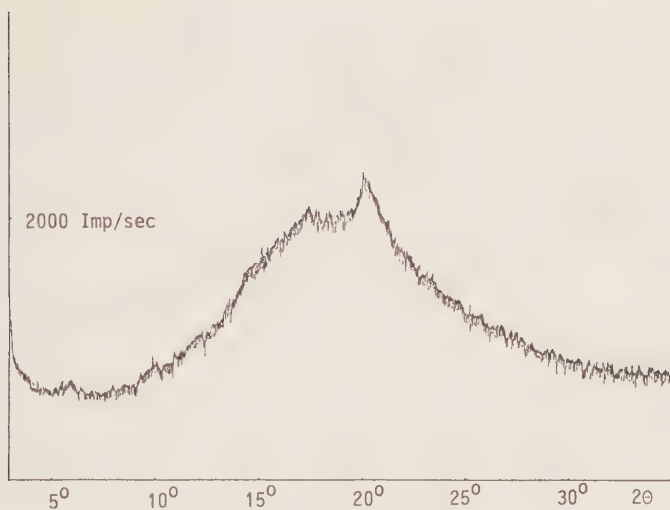


Abb. 23 Pulverdiffraktogramm von GM 90

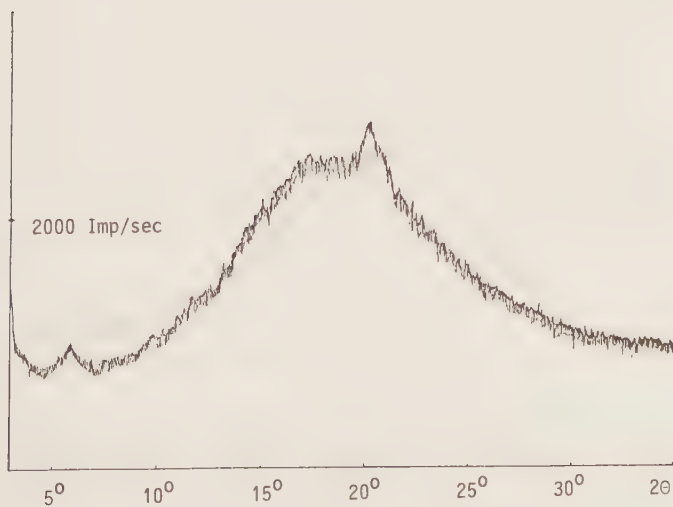


Abb. 24 Pulverdiffraktogramm von GM 120

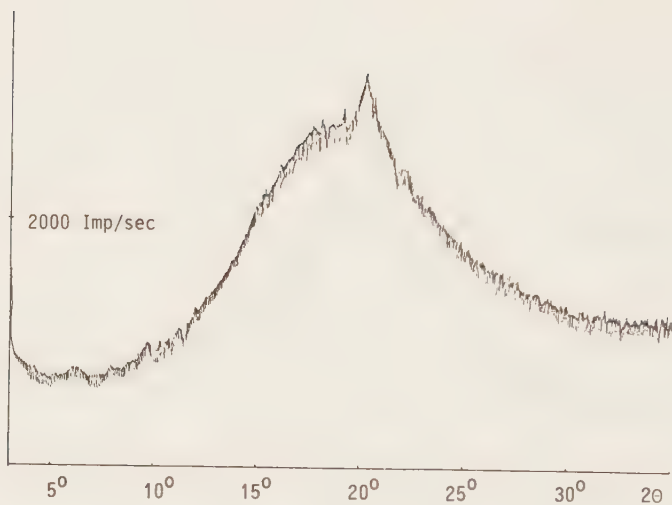


Abb. 25 Pulverdiffraktogramm von GM 150

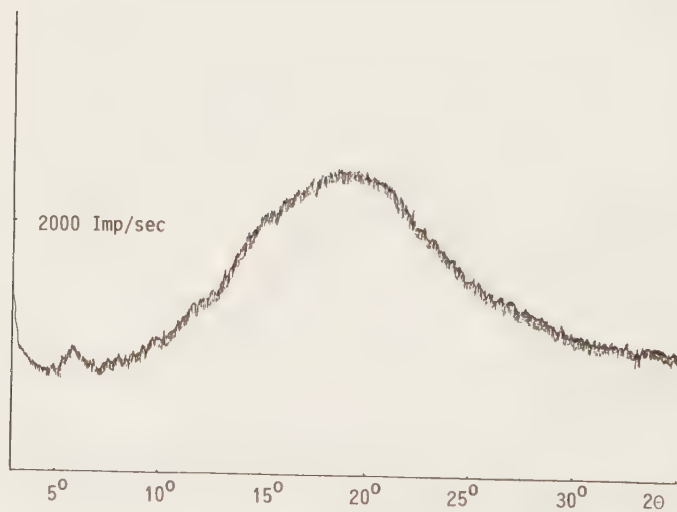


Abb. 26 Pulverdiffraktogramm von Fleur M 100

Schließlich muß die Gültigkeit des Zweiphasenmodells für teilkristalline Polymere insoweit eingeschränkt werden, als diese nicht nur aus kristallinen und nicht kristallinen Bereichen bestimmter Abmessungen bestehen. An der Grenze zwischen beiden Bereichen findet sich vielmehr eine Übergangszone, in der die beiden Ordnungszustände langsam ineinander übergehen (197), wobei allerdings noch nicht bekannt ist, auf welche Ordnungsgrade die verwendeten Bestimmungsverfahren noch ansprechen.

Man erkennt - bis auf GM 90 - in allen Fällen gute Übereinstimmung mit den nach dem GUINIER-Verfahren erhaltenen Werten. Die nach dieser Methode festgestellte auffällige Eigenschaft, daß GM 90 einen niedrigeren Kristallinitätsindex als die nahezu nativen Produkte GM 120 und 150 haben sollte (92) ist sicher auf experimentelle Gegebenheiten beim angewendeten zweistufigen Verfahren zurückzuführen, für das eine Wiederholung leider nicht möglich war. Die nach dem zweiten Verfahren gewonnenen Werte sind wegen der wiederholten Messungen sicher zuverlässiger und stimmen auch mit der Theorie gut überein. Durch die Prüfungen wurde bestätigt, daß, während die nativen Fleur-Produkte röntgenamorph sind (Abb. 26), jedem nicht nativen Galaktomannan-Produkt ein charakteristischer K.I.-Wert zugeordnet werden kann, dessen Zahlenwert mit zunehmender Depolymerisation höher wird. Somit werden für die pharmazeutisch interessanten GM-Typen neue Kennzahlen vorgestellt.

2.4 Infrarotspektroskopische Untersuchungen

Bekanntlich ist die IR-Spektroskopie eine besonders geeignete Methode für die Identitätsprüfung natürlicher und synthetischer Produkte (93). JAYME und PEK KA TIO berichten über infrarotspektroskopische Untersuchungen von mehreren Polysacchariden und ihren Derivaten mit der Feststellung, daß mit steigender Kettenlänge des gleichen Polysaccharids

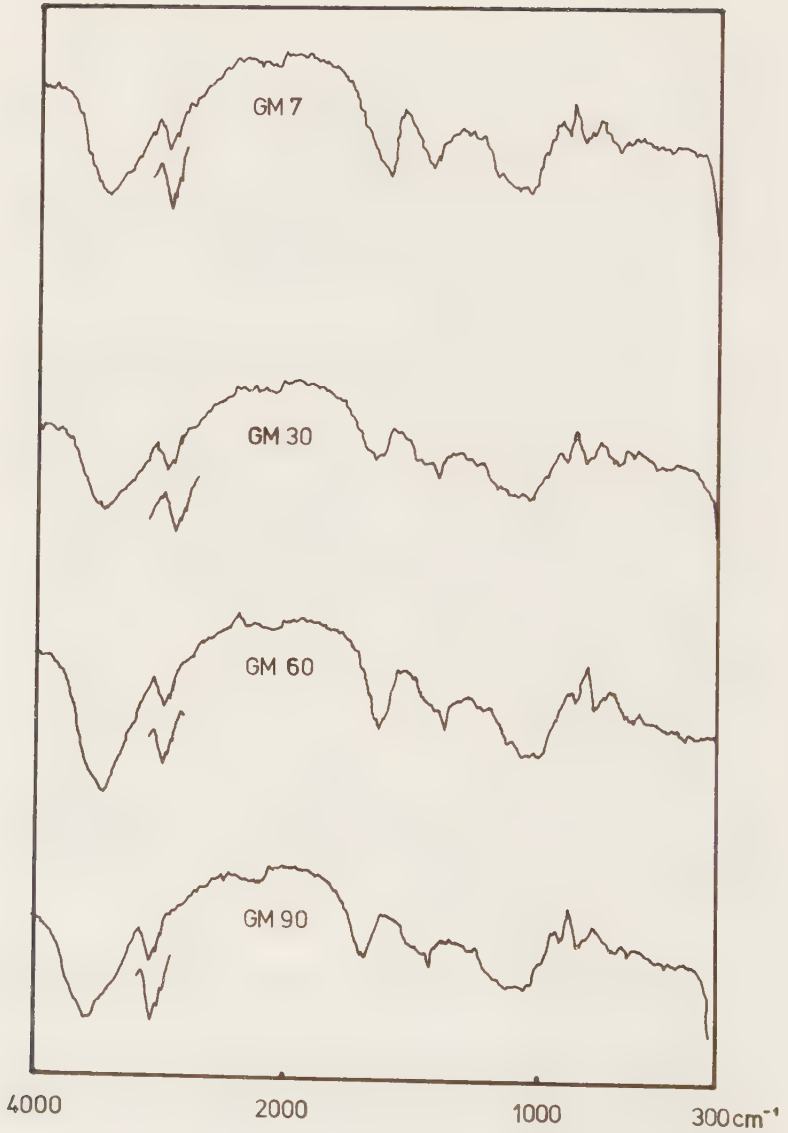


Abb. 27 IR-Spektren von
GM 7, GM 30, GM 60 und GM 90.

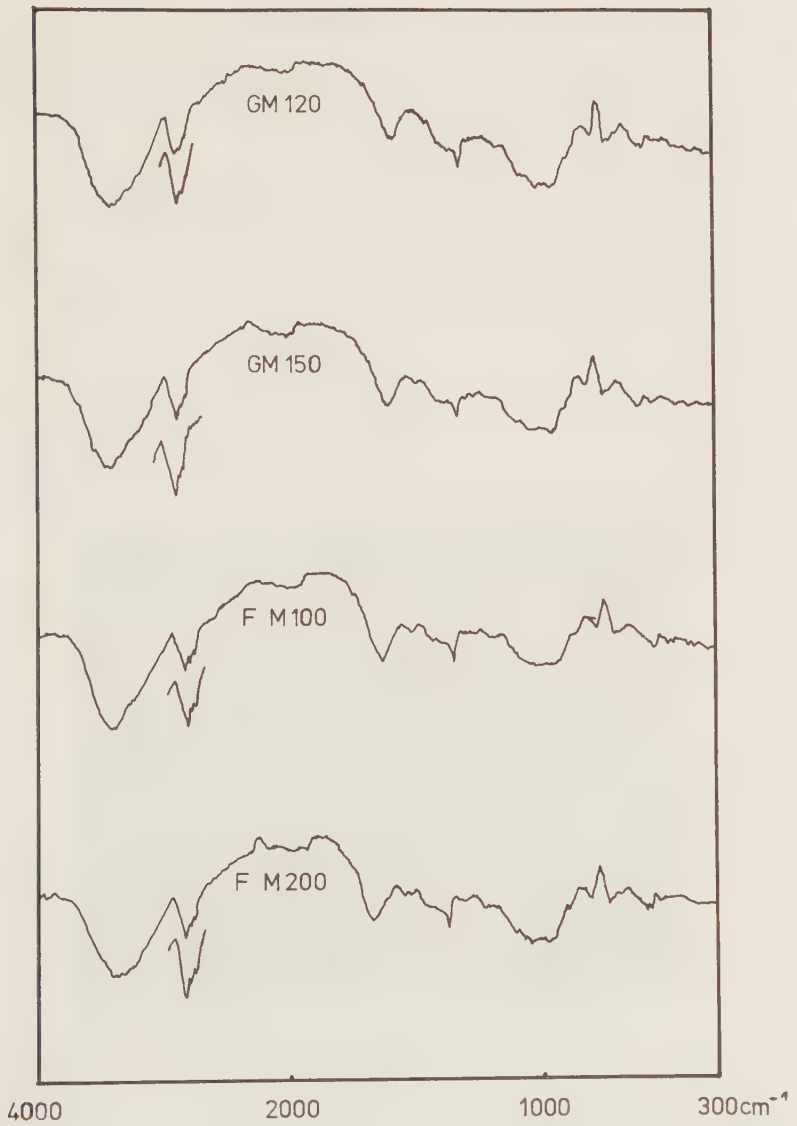


Abb. 28 IR-Spektren von
GM 120, GM 150, F M 100 und F M 200.

die Intensität der Banden deutlich abnimmt und diskutieren die Möglichkeit nach weiteren systematischen Untersuchungen eine Abschätzung des durchschnittlichen Polymerisationsgrades (DP) vornehmen zu können (94).

Die IR-Spektren verschiedener Galaktomannan-Typen wurden in Kaliumbromid mit einem Beckman Spectrophotometer aufgenommen. Um die Möglichkeit der oben erwähnten Abschätzung des DP wahrnehmen zu können, wurde bei allen Messungen die exakt gleiche Menge Galaktomannan in den KBr-Preßling eingebracht. Die Abbildungen 27 und 28 zeigen die erhaltenen IR-Spektren.

Da die Galaktomannane eine gewisse Eigenfeuchtigkeit aufweisen und bei der Gewinnung des KBr-Preßlings Feuchtigkeitsspuren kaum auszuschließen sind, findet sich bei allen untersuchten Proben eine OH-Bande bei 3450 cm^{-1} . Alle Produkte des Guarans und des Carubins zeigen eine kleine Schulter bei 890 cm^{-1} (β -glykosidische Bindung); ferner treten zwei charakteristische Banden bei 870 und 820 cm^{-1} auf, die auch von JAIME und PEK KA TIO für natives "Mannogalaktan" erwähnt wurden. Eine von den Autoren als "Ringatmen" bezeichnete Bande bei 760 cm^{-1} tritt bei allen untersuchten Proben überhaupt nicht oder nur sehr schwach in Erscheinung. Allen Produkten gemeinsam ist ein Triplett bei etwa 2900 cm^{-1} , das von der CH-Schwingung herrührt (93-96).

Nach diesen Untersuchungen wiesen die Substanzen mit unterschiedlichem DP hinsichtlich der Identität das gleiche Bild auf. Die Intensität der Banden zeigt gewisse Unterschiede, die aber in keinen logischen Zusammenhang mit den anderen Ergebnissen, wie z.B. Molekulargewicht, Kristallinitätsindex, DTA usw. gebracht werden können. Eine Abschätzung des DP oder eine Identifizierung der unterschiedlichen Typen anhand dieser Methode und der gegebenen apparativen Möglichkeiten dürfte indessen nicht möglich sein.

Zwischen Guarán und Carubin sind zwar analog zu anderen Untersuchungen (75,97) gewisse Unterschiede im IR-Spektrum vorhanden, allerdings erscheinen sie unspezifisch und eine Interpretation daher nicht sinnvoll.

2.5 Rasterelektronenmikroskopie

Bei der serienmäßigen rasterelektronenmikroskopischen Betrachtung mit einem Jeol JSM - U 3 Scanning Electron Microscope*, bei der die einzelnen Galaktomannane in 300, 1000 und 6000 facher Vergrößerung photographisch festgehalten wurden, zeigte sich, daß die verschiedenen Typen hinsichtlich ihrer Erscheinung keine großen Unterschiede aufweisen. Die Gestalt der einzelnen Partikel war bei allen Produkten sehr vielfältig und reichte von stangenförmigen bis zu halbkugelartigen Teilchen. Allen gemeinsam war eine zumeist stark zerklüftete Oberfläche, wie am Beispiel von GM 7 in 900- und 3000-facher Vergrößerung aus Abbildung 28 und 30 ersichtlich ist.



Abb. 29 GM 7, 900-fach vergrößert

* An dieser Stelle danke ich dem Fachbereich für Ingenieurwissenschaften, Institut für Werkstoffwissenschaften, für die Benutzung des Raster-Elektronenmikroskopes, insbesondere Frau G. Schuster für ihre Hilfe bei der Erstellung der Aufnahmen.



Abb. 30

GM 7
3000-fach
vergrößert



Abb. 31

GM 7-Sprühpro-
dukt
12000-fach ver-
größert
(Durch die hohe
thermische Be-
lastung bei der
Rasterelektronen-
mikroskopie reis-
sen die Hohlkugeln)

Poren sind jedoch nicht zu erkennen und es fällt auf, daß offenbar eine gewisse Gesamtordnung der einzelnen Falten vorliegt. Röntgenamorphe Sprühtrocknungsprodukte lassen derartige Strukturen nicht erkennen (Abb. 31).

2.6 Mikroskopische Untersuchungen im polarisierten Licht

Biologische Objekte haben bei einem bestimmten submikroskopischen Aufbau die Eigenschaft polarisiertes Licht zu verändern. Substanzen, die diesen Effekt zeigen, sind optisch doppelbrechend, d.h. sie haben längs einer bestimmten Strukturrichtung einen anderen Brechungsindex als quer dazu. Diese doppelbrechenden Medien sind in der Lage die Schwingungsebene des Lichtes zu verändern. Sie werden auch als anisotrop bezeichnet. Makromolekulare Substanzen besitzen bekanntlich häufig gerichtete Molekülverbände in Form von Mizellen o.ä., so daß sie aufgrund ihrer Anisotropie im polarisierten Licht bei Zwischenschaltung von Rot 1 farbig erscheinen (98).

Die Galaktomannanprodukte zeigen im trockenen Zustand Polarisationfarben und sind, wie auch durch die Röntgenaufnahmen bestätigt wurde, anisotrop (Abb. 32).

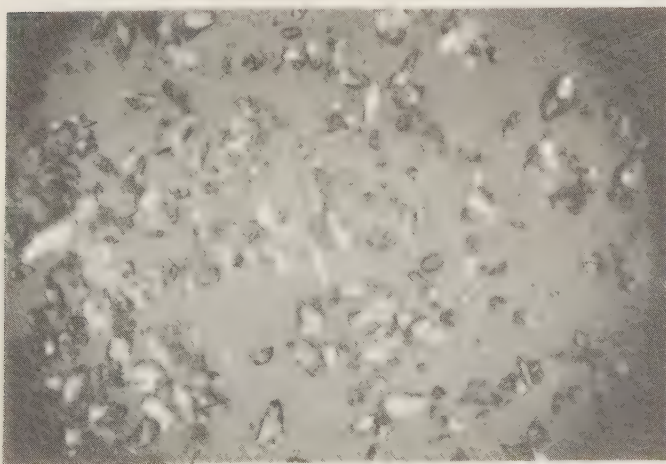


Abb. 32 GM 90 (10-fach vergrößert)

Bei Zugabe von Wasser zeigen sich sofort Quellungs- bzw. Auflösungserscheinungen, verbunden mit dem Übergang vom anisotropen in den isotropen Zustand (Abb. 33, 34 und 36).

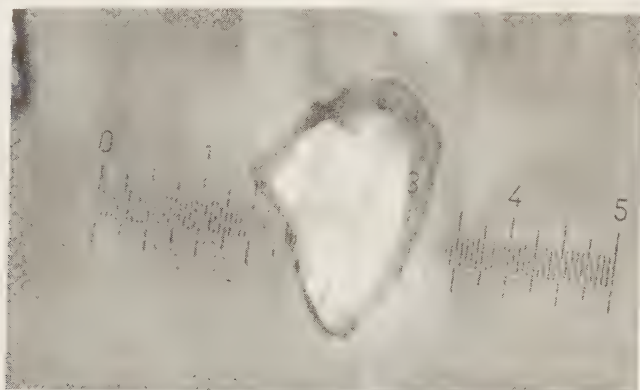


Abb. 33 GM 90-Partikel vor Quellung (anisotrop)
60-fach vergrößert

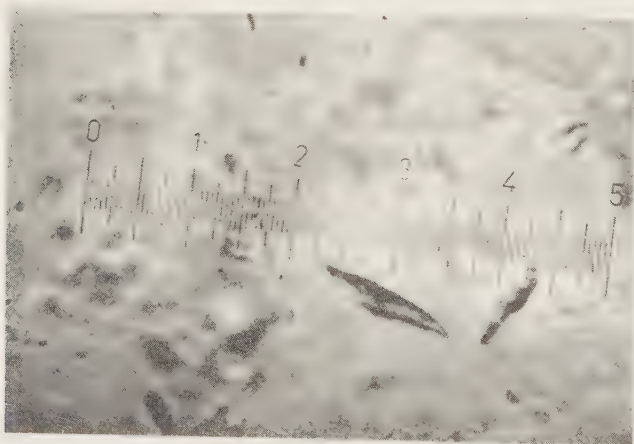


Abb. 34 GM 90-Partikel sofort nach Wasserzugabe
60-fach vergrößert

Überraschend war, daß vereinzelte Teilchen völlig aus dem Rahmen fielen und selbst nach 100 Minuten noch nicht in den isotropen Zustand übergegangen waren (Abb. 35).



Abb. 35 GM 90, 100 Minuten nach Wasserzugabe,
60-fach vergrößert



Abb. 36 GM 90, 20 Minuten nach Wasserzugabe
10-fach vergrößert

Bei näherer Betrachtung konnten diese Partikel als zusammen-
 mengelagerte Palisadenzellen identifiziert werden, die
 beim Herstellungsprozeß als Verunreinigung mitgeschleppt
 werden können (99).

Insgesamt erfolgte der Übergang vom anisotropen in den
 isotropen Zustand mit abnehmender Geschwindigkeit in der
 Reihenfolge: GM 150, GM 120, GM 90 vor GM 60, GM 30 und
 GM 7 innerhalb weniger Minuten, was auch angesichts des
 zunehmenden Ordnungszustandes durchaus plausibel ist.

2.7 Mikroskopischer Quelltest

Bei der Inkorporierung von Galaktomannan in Tablettengrund-
 lagen werden mitunter beträchtliche Volumenexpansionen be-
 obachtet, so daß die Bestimmung eines in der Literatur be-
 schriebenen Quellfaktors (100) sinnvoll erschien. Diese
 Kennzahl ist definiert als:

$$Q_F = \frac{\text{Fläche eines Partikels nach Quellung}}{\text{Fläche des Partikels vor Quellung}}$$

Auch über die Messung des Quellverhaltens durch Quelldruck-
 bestimmungen bei konstantem Volumen wird neuerdings berich-
 tet und die Bedeutung des Quelldruckes hervorgehoben (101).

Für die Bestimmung des Quellfaktors wird die Probe unter
 dem Mikroskop auf einem Objektträger mit Wasser versetzt
 und die Ausdehnung photographisch festgehalten. Zur Berech-
 nung wird die Fläche eines b e s t i m m t e n Partikels
 - zweckmäßigerweise des größten - nach Quellung zu seiner
 Fläche vor Quellung in Relation gesetzt.

Da bei den Galaktomannanprodukten mit dem Quellvorgang ei-
 ne partielle Auflösung einhergeht, können nach beendeter
 Quellung im Gegensatz zu den in der Literatur beschriebe-
 nen Stärkekörnern nur noch in beschränktem Maße scharf
 umrissene Konturen festgestellt werden. Aus diesem Grunde

wurde der beschriebene Test modifiziert und die Fläche nicht nach beendeter Quellung, sondern 10 Sekunden nach Wasserzugabe bestimmt. Das Ergebnis wurde auf einem Diafilm festgehalten, um die erhaltenen Bilder zu projizieren und die Konturen für die planimetrische Auswertung abzuzeichnen.

In Tabelle 4 sind die aus jeweils fünf Versuchen gemittelten Werte aufgezeigt.

Tabelle 4

Produkt	GM 7	GM 30	GM 60	GM 90	GM 120	GM 150	FM 100	FM 200
Q_F	1,5	3,7	4,3	8,2	8,2	8,3	3,5	4,3

Aus den erhaltenen Daten läßt sich die Vermutung ableiten, daß die besonders stark expandierenden hochmolekularen Typen in niedriger Dosierung als zerfallsfördernde Stoffe besser geeignet sein müßten als die stärker depolymerisierten Typen. Diese Tatsache wird noch in einem späteren Abschnitt (siehe 4.1) untersucht. Abbildung 37 zeigt ein GM 90 Partikel vor und Abbildung 38 10 Sekunden nach Wasserzugabe.

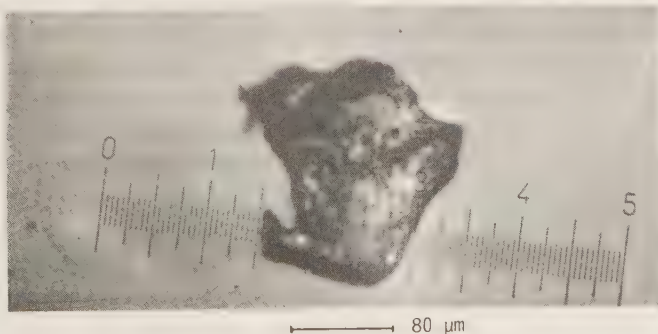


Abb. 37 GM 90 trocken, 60-fach vergrößert



Abb. 38 GM 90, 10 Sekunden nach Wasserzugabe

2.8 Differentialthermoanalyse

In den letzten Jahren hat sich die Differentialthermoanalyse (DTA), über deren Funktionsweise unter anderem von D. SCHENK (103) ausführlich berichtet wird, als unentbehrliches Hilfsmittel für die analytische Charakterisierung von Arzneistoffen erwiesen. Dies gilt vor allem, wenn deren Ordnungszustand durch Sprühtrocknung (104,105,106,107, 108) oder andere physikalische Einwirkungen (109) verändert wurde. Die Anwendung der DTA bei der Beurteilung von Hilfsstoffen, die in verschiedenen Modifikationen auftreten, ist am Beispiel Magnesiumstearat untersucht worden (110). Wie bereits beschrieben, weisen Galaktomannanprodukte in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad unterschiedliche Kristallinitätsindizes auf (92). 1973 berichtete VOEGE (111) über die Möglichkeit, Celluloseprodukte mit verschiedener Kristallinität durch Anwendung der DTA zu unterscheiden. Analog galt es nun zu prüfen, ob Galaktoman-

nane mit abweichendem Polymerisationsgrad auch durch Unterschiede im DTA-Verhalten gekennzeichnet werden können.

Mitunter besteht sogar die Möglichkeit, über die Bestimmung der Schmelzenthalpie eines teilkristallinen Polymeren - bei bekannten Schmelzwärmen von totalkristallinen Proben - den Kristallinitätsgrad zu ermitteln (88). Aus differentialthermoanalytischen Vorversuchen konnte jedoch wegen des vollständigen Fehlens eines bei normal schmelzenden Substanzen vor dem exothermen Zersetzungspik auf-tretenden Schmelzpeaks geschlossen werden, daß, wie bei Cellulose (112,113), durch starke intermolekulare Wechselwirkungen ein Schmelzen verhindert wird und bei starkem Erhitzen des Materials Zersetzung eintritt. Somit ist bei diesem Substanztyp eine K.I.-Wert-Bestimmung auf diese Art nicht möglich.

2.8.1 Vergleichende DTA-Untersuchungen der verschiedenen GM-Typen

Nach Vorversuchen in Luftatmosphäre wurden die DTA-Untersuchungen grundsätzlich - um oxidativ bedingte exotherme Prozesse zu vermeiden - unter Inertbegasung in Stickstoffatmosphäre durchgeführt.

In Abbildung 39 und 40 sind die DTA-Kurven der einzelnen Galaktomannanprodukte in ihrer numerischen Reihenfolge dargestellt. Da für alle parallel untersuchten Muster annähernd gleiche Voraussetzungen hinsichtlich Schüttdichte, Korngrößenverteilung und Oberflächenstruktur herrschten, konnten diese Parameter, die bei der Untersuchung von verschiedenen Celluloseprodukten Fehlerquellen darstellten (102), vernachlässigt werden.

Einzelne Galaktomannan-Typen enthalten noch geringe Mengen anorganischer Salze aus dem Herstellungsprozeß, was anhand von Leitfähigkeitsmessungen leicht zu überprüfen war. So konnte eine Beeinflussung der DTA nicht von vornherein ausgeschlossen werden. Es wurde deshalb das Produkt mit der

VERGLEICHENDE DARSTELLUNG VON GALAKTO-
MANNANPRODUKTEN ANHAND VON DTA-KURVEN

Aufheizrate: 5 K/Min.

Atmosphäre : N_2 30 Ncm³/Min.

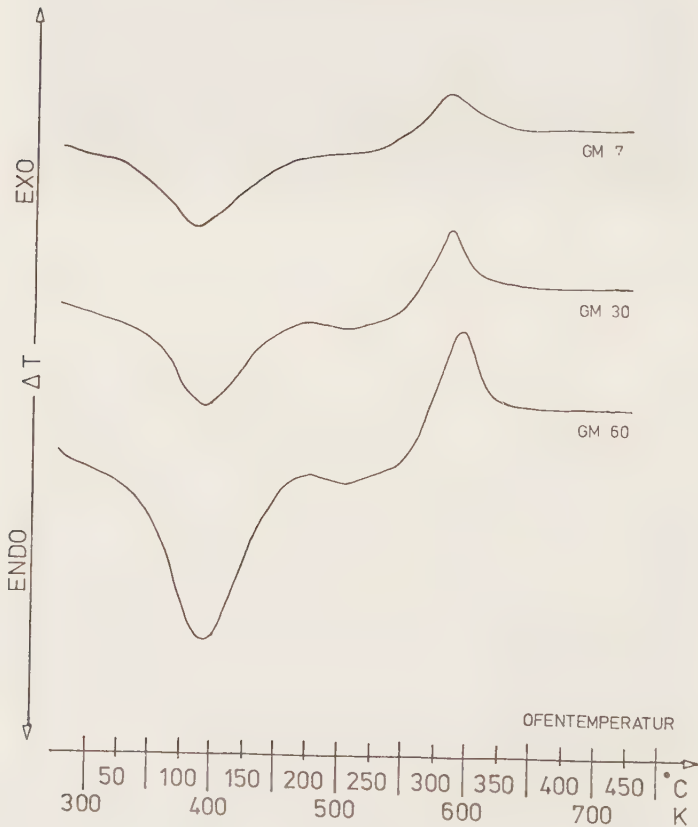


Abb. 39

VERGLEICHENDE DARSTELLUNG VON GALAKTO-
MANNANPRODUKTEN ANHAND VON DTA-KURVEN

Aufheizrate: 5 K/Min.

Atmosphäre : N_2 30 Ncm³/Min.

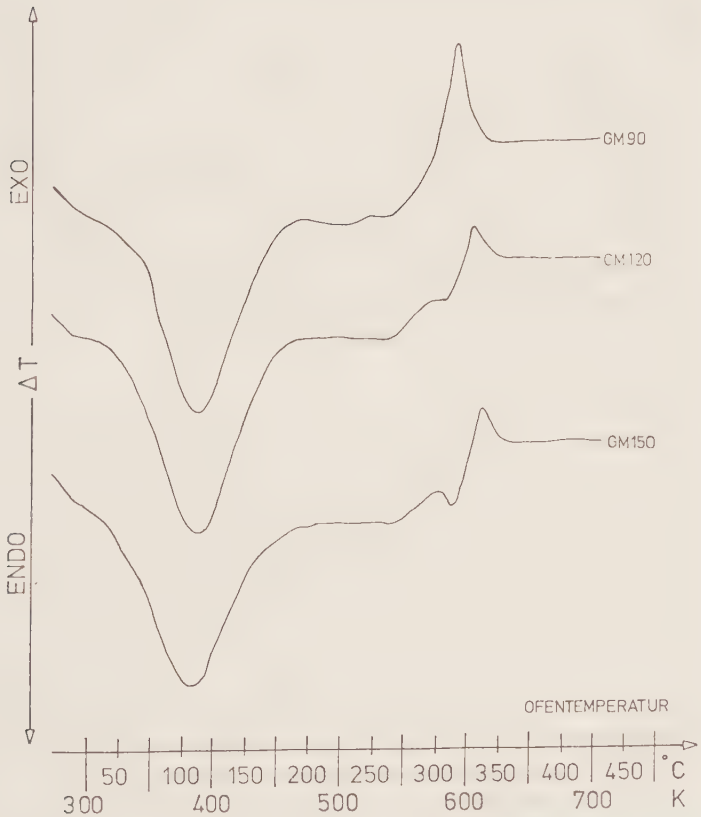


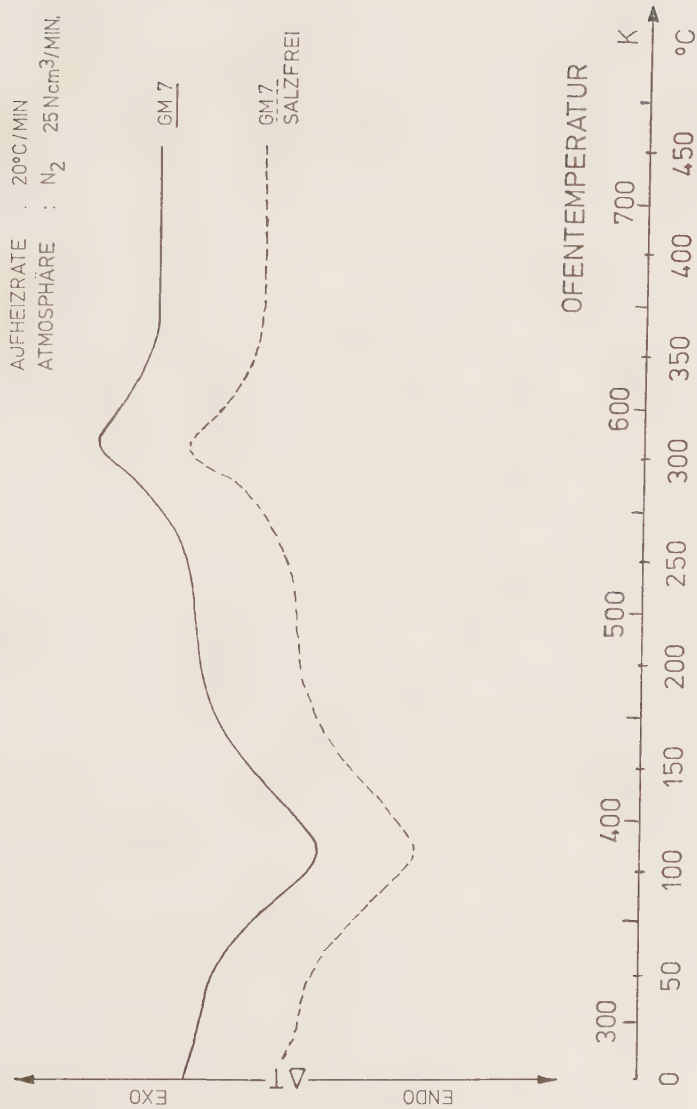
Abb. 40

höchsten Leitfähigkeit - GM 7 - mit Äthanol salzfrei gewaschen und eine vergleichende DTA zwischen GM 7-Ausgangsprodukt und GM 7 salzfrei durchgeführt. Das Ergebnis zeigt im Kurvenverlauf völlige Kongruenz; eine Beeinflussung der DTA im angegebenen Temperaturbereich durch anorganisches Material kann folglich ausgeschlossen werden (Abb. 41).

Grundsätzlich weisen alle untersuchten Galaktomannan-Produkte übereinstimmend ein durch Wasserabgabe induziertes endothermes Signal im Bereich von Raumtemperatur bis ca. 450 K (ca. 180°C) auf. Weiterhin ist ihnen ein exothermer Peak bei etwa 600 K (ca. 325°C) gemeinsam, der auf die thermische Zersetzung zurückzuführen ist. Interessanterweise läßt sich im Bereich ab ca. 500 K (ca. 230°C) bis zum Beginn des exothermen Peaks ein Unterschied im Kurvenverlauf erkennen, der sich durch eine exotherme Abhebung von der Basislinie auszeichnet. Auffallend ist dabei, daß diese Erhöhung bei den stärker kristallinen Substanzen GM 7, GM 30, GM 60 weniger hervortritt, während sie bei den wenig kristallinen Typen GM 90, GM 120, GM 150 erheblich zunimmt und eine Verlagerung zu höheren Temperaturen zeigt (Abb. 39 und 40).

Obwohl die K.I.-Werte dieser Substanzen in der gleichen Reihenfolge abnehmen, wie die Intensität des exothermen Signals zunimmt, scheint bei den geringen zahlenmäßigen Unterschieden im K.I.-Wert die Vermutung naheliegend, daß die DTA-Signale durch Veränderungen in der Nahordnung, etwa eine Art "Kristallisation" o.ä. zustande kommen. Derartige Erscheinungen wurden auch von BRUNNER (198) bei der Untersuchung von Cellulosen beobachtet und als Kondensation von Pyrolyseprodukten gedeutet. Diese Frage wird durch röntgendiffraktometrische Untersuchungen im entsprechenden Temperaturbereich zu klären sein, wofür allerdings die apparativen Voraussetzungen erst noch geschaffen werden müssen. Für derartige Überlegungen spricht auch die Tatsache, daß bei in der Kugelmühle unterschiedlich lange gemahlene Produkte, wo im Röntgendiffraktogramm zwar noch Unterschiede bei 24 und 48 Stunden Mahldauer, nicht mehr aber zwischen

Abb. 41 DIFFERENTIAL - THERMOANALYSE VON GALAKTOMANNAN 7



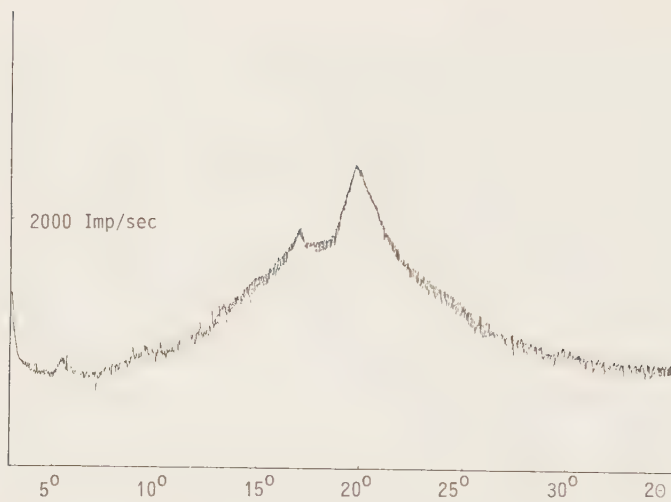


Abb. 42 Pulverdiffraktogramm von GM 7,
24 Stunden gemahlen

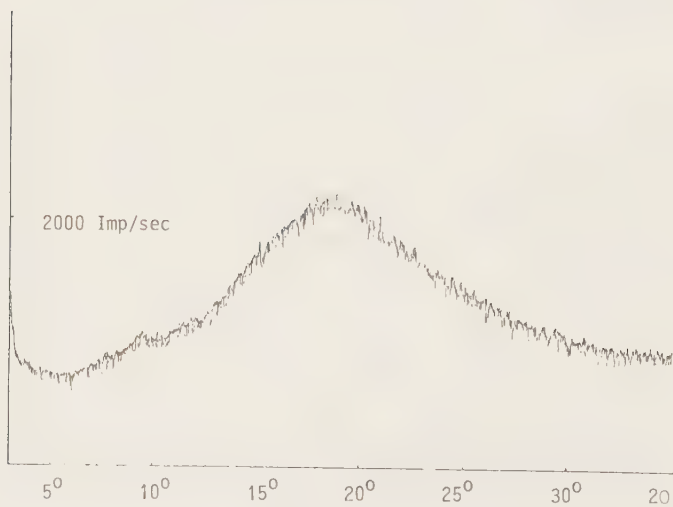


Abb. 43 Pulverdiffraktogramm von GM 7,
48 Stunden gemahlen

einer Mahldauer von 48 und 96 Stunden (Abb. 42, 43 und 44) bestanden, eine deutliche Differenzierung beim exothermen DTA-Signal im entscheidenden Bereich von $>473\text{ K}$ (200°C) zu erkennen war. Diese geht zum Teil so weit, daß sogar der Zersetzungspike in einen Doppelpeak aufgelöst wird, der in allen Fällen reproduzierbar war. Es muß hier allerdings berücksichtigt werden, daß der Faktor der Korngröße und damit der Packungsdichte beim angewendeten Analysenverfahren mit ins Gewicht fällt (Abb. 45).

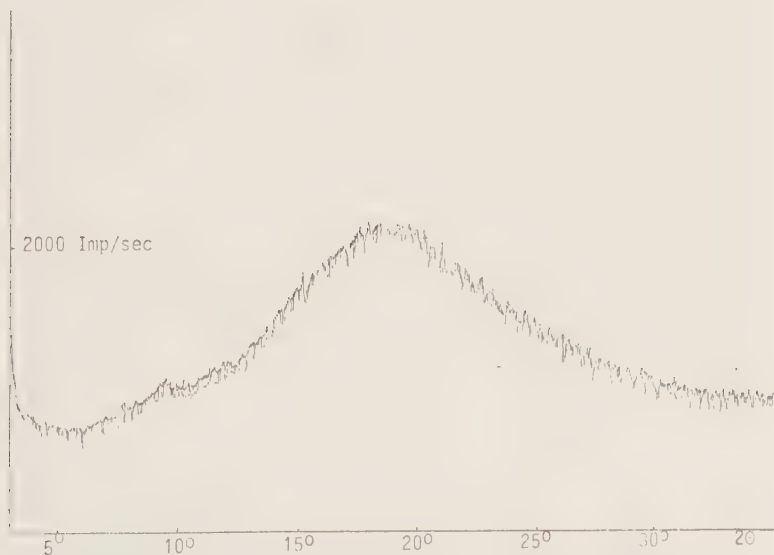


Abb. 44 Pulverdiffraktogramm von GM 7, 96 Stunden gemahlen

ERSCHEINUNGSBILD UNTERSCHIEDLICHER ORDNUNGSZUSTÄNDE IM DIFFERENTIAL- THERMOGRAMM

DARGESTELLT AM BEISPIEL VON GM 7

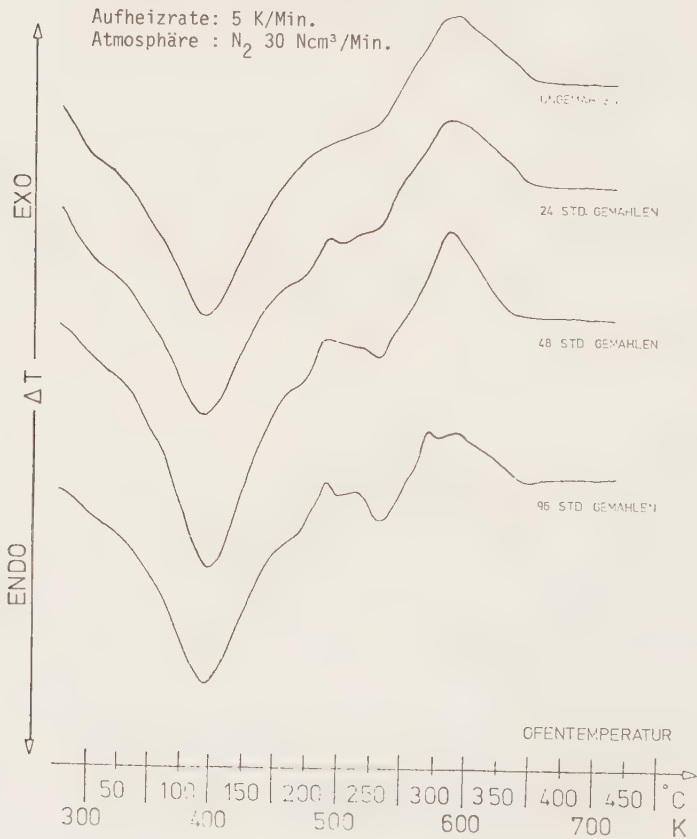


Abb. 45

Insgesamt erscheint die DTA jedoch bestens geeignet - dies wird durch die Reproduzierbarkeit aller Ergebnisse bewiesen - im Verbund mit anderen analytischen Methoden die Typencharakterisierung vorzunehmen. Jeder GM-Substanz kann eine produktspezifische Kurve zugeordnet werden.

Zur Absicherung gegen apparativ bedingte Einflüsse bei der DTA wurden die vergleichenden Versuche zwischen GM 7 bis GM 150 auch mit einem DU PONT 900 THERMAL ANALYZER durchgeführt.

2.8.2 Einfluß des Trocknungsprozesses

Bekanntlich kann auch der Trocknungsprozeß den Ordnungszustand einer hochpolymeren Substanz beeinflussen (114). Am Beispiel von GM 30, das in unterschiedlicher Weise mit einem Kiefer-, Kaskaden-, Vakuum- und Wirbelschichttrockner sowie durch Sprühtrocknung gewonnen wurde, konnte allerdings nur insofern ein Unterschied festgestellt werden, daß Sprühprodukt und natives Ausgangsmaterial den Kurvenverlauf von wenig bis nicht kristalliner und die herkömmlich getrockneten Substanzen den für das Handelsprodukt üblichen DTA-Kurvenverlauf zeigten (Abb. 46).

Die röntgendiffraktometrische Untersuchung bestätigte diese Ergebnisse.

EINFLUSS DER TROCKNUNGSMETHODE AUF DIE STRUKTURELLEN VERHÄLTNISSE VON GALAKTO- MANNANPRODUKTEN

DARGESTELLT ANHAND DER DTA-KURVEN

BEISPIEL: GM 30

Aufheizrate: 5 K/Min.
Atmosphäre: N_2 30 Ncm³/Min.

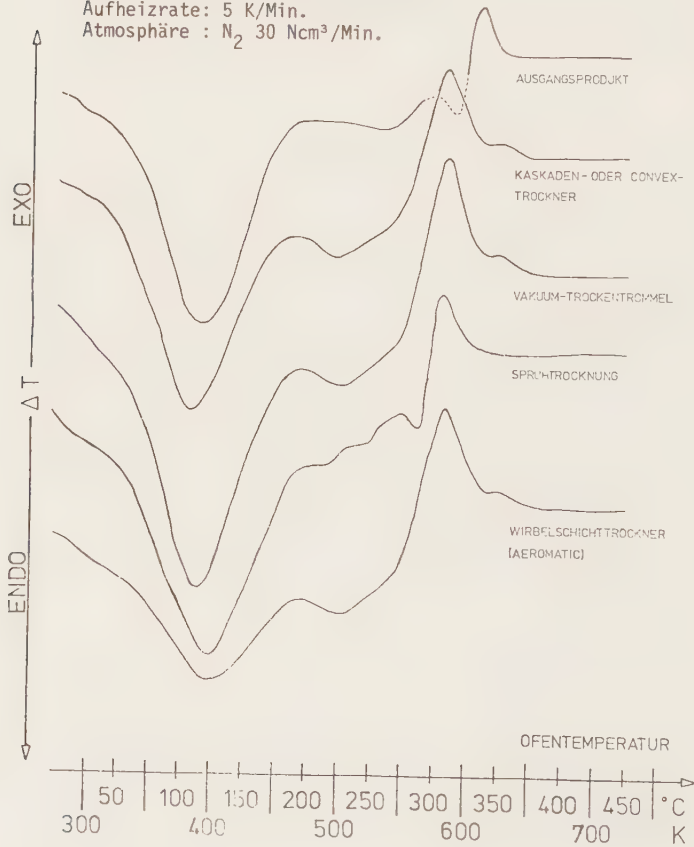


Abb. 46

3. Eignung als Tablettierhilfsstoff

Bei der Herstellung von Tabletten bedient man sich heute zweier Methoden: Der Direktverpressung von Pulvern oder Pulvermischungen und der Komprimierung von Granulaten, die auf unterschiedliche Weise gewonnen werden können (19,20, 21,115,116).

Die Herstellung eines geeigneten Galaktomannan-Granulates stößt auf große Probleme, da bei der Verwendung von reinem Wasser als Granulierflüssigkeit oder auch von Wasser/Alkoholmischungen nur unter Schwierigkeiten und dann mit geringer Ausbeute ein brauchbares Produkt resultiert.

Eine Wirbelschichtgranulierung erbringt nach eingehenden Versuchen ein derart voluminöses Granulat, daß die maschinelle Seite der Tablettenherstellung die Grenze setzt (117,118).

Als geeignete Alternative bietet sich hier die Pulverpressung an. Die Möglichkeit zur Tablettierung von Pulvergemischen ohne vorhergehende Granulation wurde in den letzten Jahren von mehreren Autoren untersucht (119,120,121,122, 123). Dadurch sollten die technischen und apparativen Voraussetzungen vereinfacht und durch schonende Verarbeitung empfindlicher Wirkstoffe die Qualität der Preßlinge erhöht werden. Die Vorteile der Pulverpressung sind unübersehbar, bedenkt man nur, wieviele Schritte bei der Produktion eingespart werden können und vor allem, daß Einflüsse, wie der Zutritt von Wasser o.ä., die eine nachteilige Wirkung auf die Stabilität der aktiven Bestandteile bei der Verarbeitung empfindlicher bzw. instabiler Wirkstoffe ausüben können, auf ein Minimum beschränkt werden.

Da Pulver und ihre Mischungen meistens schlechter fließfähig sind als Granulate und auch eine größere Neigung zur Entmischung besteht, sind im Normalfall eine schlechtere Gewichtseinheitlichkeit und infolgedessen eine größere Dosierungsungenauigkeit zu erwarten.

Um dennoch auf dem Wege der Pulverpressung ein den Anforderungen der modernen pharmazeutischen Verfahrenstechnik in vollem Umfang genügendes Tablettenprodukt zu erhalten, muß die Auswahl aller verwendeten Hilfsstoffe, wie z.B. Binde-, Gleit-, Fließregulier-, Träger- und Sprengmittel sehr sorgfältig vorgenommen werden.

Die Anforderungen an einen geeigneten Hilfsstoff umfassen ausgehend von seiner chemischen, physikalischen und physiologischen Indifferenz niedrige Keimzahlen, gute Fließ- und Schüttfähigkeit, gute Stabilität, keine nachteilige Wirkung auf Wirkstofffreisetzung, Bruchfestigkeit, Abriebfestigkeit, Gewichtseinheitlichkeit, content uniformity und Wassergehalt.

Die richtige und gezielte Anwendung der vielfältigen Hilfstofftypen im Hinblick auf eine optimale Tabletten- oder Drageekernformulierung ist eine schwierige Aufgabe, die für jeden Wirkstoff immer wieder gründliche experimentelle Arbeiten erfordert. Für hochdosierte Pharmaka - etwa Sulfonamide oder Analgetika - können völlig andere Gesetzmäßigkeiten gelten als für niedrig dosierte. Bei letzteren wirken sich Arzneistoffverteilung, Dosierungsgenauigkeit und physikalische Eigenschaften - wie Korngröße und Polymorphie - auf die Qualität der Preßlinge aus (124). Ebenso kann es beim Hilfsstoff eine große Rolle spielen, ob er in der Größenordnung $< 10\%$ etwa als Sprengmittel oder in hoher Dosierung von ca. 50% etwa als Retardgrundlage verwendet wird.

3.1 Galenische Kennzahlen

Aus dem oben gesagten ergibt sich die Notwendigkeit einer exakten Beurteilung der GM-Produkte hinsichtlich bestimmter pulvertechnologischer Kennzahlen und eine Prüfung des Einflusses der verschiedenen GM-Typen auf die späteren Eigenschaften der Preßlinge.

3.1.1 Pulvertechnologische Kennzahlen

3.1.1.1 Korngrößenverteilung

In Abbildung 47 ist das Ergebnis der Korngrößenanalysen anhand von Histogrammen dargestellt. Die Werte wurden gravimetrisch unter Verwendung einer Fritsch-Pulverisette und Prüfsieben nach DIN 4188 gewonnen. Es fällt auf, daß kein besonders auffälliger Unterschied zwischen den einzelnen Typen besteht. Die Hauptfraktion fällt allgemein zwischen 40 μm und 125 μm an, lediglich bei Fleur M 100 und M 200 tritt erwartungsgemäß eine schwerpunktmäßige Verschiebung der Fraktionen von 125 bis 250 μm und von 63 μm bis 125 μm ein. Die aus den RRS-Geraden (21) ermittelten Größen d' für den mittleren oder kennzeichnenden Korngrößendurchmesser und n als Gleichmäßigkeitskoeffizient enthält Tabelle 5.

Tabelle 5 Kennzeichnende Korngrößendurchmesser d' und Gleichmäßigkeitskoeffizient n für die verschiedenen Galaktomannan-Produkte

Produkt	d' (mm)	n
GM 7	0,1	2,5
GM 30	0,08	2,2
GM 60	0,1	2,3
GM 90	0,1	2,9
GM 120	0,09	3,2
GM 150	0,1	2,7
Fleur M 100	0,23	1,3
Fleur M 200	0,13	3,2

Abb. 47

HISTOGRAMME ZUR SIEBANALYSE



Alle Ergebnisse der Kornanalyse lassen angesichts der relativ niedrigen Gleichmäßigkeitskoeffizienten n ein weniger günstiges Verhalten hinsichtlich der Gewichtseinheitlichkeit der resultierenden Preßlinge erwarten (112).

3.1.1.2 Bestimmung des Schüttgewichtes und des Stampfgewichtes

Ein wichtiges Indiz für das Verhalten eines Pulvers bei der Matrizenfüllung stellt sein Schüttgewicht dar. Man versteht darunter den Quotienten aus Masse und Volumen, des in bestimmter Weise geschütteten Gutes. Die Bestimmung erfolgte nach DIN 53 468 ohne weitere Vorbehandlung der Proben.

Das gleichermaßen definierte Stampfgewicht wurde in der gebräuchlichen Weise mit dem Engelsmann-Stampfvolumeter ermittelt (1250 Stöße). Die Proben waren ebenfalls unvorbehandelt. Die Ergebnisse zeigt die Tabelle 6.

Tabelle 6 Schütt- und Stampfgewichte der untersuchten GM-Produkte

Produkt	Schüttgewicht g/ml	Stampfgewicht g/ml
GM 7	0,616	0,748
GM 30	0,604	0,755
GM 60	0,620	0,775
GM 90	0,615	0,739
GM 90 WSG	0,248	0,304
GM 120	0,590	0,709
GM 150	0,614	0,730
Fleur M 100	0,712	0,840
Fleur M 200	0,632	0,729

Aus diesen Werten läßt sich ableiten, daß es sich größtenteils um relativ leichte Substanzen handelt, wobei der voluminöse Charakter insbesondere bei einem GM 90-Wirbelschichtgranulat ins Auge fällt.

3.1.1.3 Fließverhalten

Der Böschungswinkel α galt lange Zeit als das wichtigste Kriterium zur Beschreibung des Fließverhaltens eines Haufwerkes. Die praktische Bedeutung als Indiz ist geblieben. Alle aus Lehrbüchern bekannten Verfahren schließen von einem kleinen Böschungswinkel auf eine gute Fließfähigkeit und umgekehrt. Werte über 50° sollen die Unverpreßbarkeit anzeigen.

Bei den Galaktomannanprodukten ergaben sich für den Böschungswinkel α die in Tabelle 7 aufgeführten Werte.

Tabelle 7

Produkt	GM 7	GM 30	GM 60	GM 90	GM 120	GM 150
Böschungswinkel α	$53,2^\circ$	$54,0^\circ$	$54,3^\circ$	$53,5^\circ$	$54,3^\circ$	$54,7^\circ$

Die Ergebnisse bewegen sich alle zwischen $53,2^\circ$ und $54,7^\circ$, so daß sich keines der Produkte durch eine gute Fließfähigkeit auszeichnet. Die Werte für Carubin liegen mit $45,5^\circ$ für FM 100 und $49,5^\circ$ für FM 200 nur unerheblich besser, so daß in allen Fällen eine schlechte Prognose für die Tablettierfähigkeit gestellt werden muß.

3.1.2 Tablettenkennzahlen

Die Herstellung der für die einzelnen Untersuchungen erforderlichen Tabletten erfolgte, sofern nichts anderes angegeben, auf einer Exzenterpresse Hanseaten Exakta 1, Maschinenfabrik Wilhelm Fette.

Zur Messung der Preßkraft sind an den Oberstempelhalter zwei gegenüberliegende Flächen angefräst und mit vier Dehnungsmeßstreifen (DMS) beklebt worden. Zwei DMS sind in Richtung der aufzunehmenden Kraft und zwei senkrecht dazu angeordnet (Temperaturkompensation). Die vier Meßglieder sind zu einer Wheatstone'schen Vollbrücke zusammengeschaltet, die mit einer Trägerfrequenz-Meßbrücke (Philips PR 9307) betrieben wird. Die elektrischen Signale werden auf einem Zweikanal-Speicheroszillographen (Philips PM 3234) dargestellt. Mit Hilfe eines Eichdiagramms kann so die Preßkraft [kN] ermittelt werden.

3.1.2.1 Relative Standardabweichung

Die Gewichtseinheitlichkeit eines Tablettenpräparates wird durch die relative Standardabweichung (s_{rel}) gekennzeichnet. Deshalb ist es wichtig, den Einfluß eines Hilfsstoffes auf diesen Parameter zu prüfen (125,126).

Die Untersuchung erfolgte mit einer Placebomischung folgender Zusammensetzung:

Aerosil 200 [®]	1 %
Magnesiumstearat	1 %
Tablettier-HM "K"*	3 %
Galaktomannan	10 % - 60 %
Lactose	ad 100 %

* Hersteller: E. MERCK, Darmstadt.

Die Pulver wurden 10 Minuten im Lödige-M 5 GR-Pflugschar-Labormischer bei 300 UpM gemischt und anschließend ohne weitere Vorbehandlung auf der Exzenterpresse E 1 mit 30 Hub/min, 15 kN Preßkraft, 8 mm Werkzeugen, flach, Facette, zu 250 mg schweren Tabletten komprimiert. Aus einer Charge von jeweils 100 Tabletten wurde die relative Standardabweichung s_{rel} [%] ermittelt.

Aus Tabelle 8 kann entnommen werden, daß bereits bei einer Konzentration von 10 % gegenüber der kolloidfreien Mischung eine deutliche, wenn auch noch tragbare Verschlechterung der s_{rel} -Werte auftritt. Bei weiterer Erhöhung des Galaktomannangehaltes überschreitet die s_{rel} sofort in erheblichem Maße die wünschenswerte Grenze von 1 % (s. Tab. 9). Auf dieses Problem wird im Rahmen der Retard-Zubereitungen noch näher eingegangen.

Tabelle 8 s_{rel} bei 10 % GM-Gehalt

Kolloid	GM 7	GM 30	GM 60	GM 90	GM 120	GM 150	ohne
s_{rel} [%]	1,021	0,928	1,121	0,827	1,019	1,024	0,762

Tabelle 9 s_{rel} bei steigendem GM-Gehalt

GM 7	10 %	20 %	30 %	40 %	50 %	60 %
s_{rel} [%]	1,021	1,652	2,496	3,710	4,551	5,812

3.1.2.2 Mechanische Widerstandsfähigkeit

Bruchfestigkeit und Abrieb (Friabilität) sind die kennzeichnenden Größen für die mechanische Festigkeit von Tabletten, wobei dem Abrieb, wie aus den folgenden und früheren Untersuchungen hervorgeht, besondere Bedeutung zukommt (117).

Zur experimentellen Prüfung wurde folgende Grundrezeptur mit wechselnden Galaktomannananteilen bei konstanter durchschnittlicher Preßkraft von 15 kN ohne weitere Vorbehandlung nach dem Mischen verpreßt.

Einzelgewicht 250 mg; Werkzeuge: 8 mm stark hohl.

Ascorbinsäure krist.	20 %
Galaktomannan	20 % - 60 %
Magnesiumstearat	1 %
Aerosil [®]	1 %
Tablettier-HM "K"	3 %
Lactose	ad 100 %

Die Bruchfestigkeit wurde mit einem Erweka-Bruchfestigkeitstester Typ TBT und der Abrieb mit dem Roche-Friabilator in der gebräuchlichen Weise bestimmt: Die Bruchfestigkeit als Mittelwert aus 10 Tabletten und der Abrieb aus 3 Versuchen mit je 10 g Tabletten bei 10 Minuten Rotationsdauer.

Aus den in folgender Tabelle zusammengefaßten Daten ist deutlich erkennbar, daß sich der Galaktomannangehalt in den Werten für die mechanische Festigkeit der Tabletten niederschlägt: Die Bruchfestigkeit nimmt signifikant ab, während der Abrieb erhöhte Werte zeigt, die aber keineswegs proportional zur Bruchfestigkeit sind. Da der Abriebstest die Belastungsverhältnisse die durch Schütten, Transport usw. für eine Tablette entstehen, wesentlich besser kennzeichnen kann als die Bruchfestigkeit, ist ihm die größere Bedeutung beizumessen.

So liegt z.B. bei einem Anteil von 50 % GM 90 eine geringere Bruchfestigkeit von 1,5 vor; trotzdem liefert die Friabilität

durchaus zufriedenstellende Werte. Eine Erhöhung der Preßkraft brachte erwartungsgemäß eine Verbesserung bezüglich dieser beiden Parameter.

Tabelle 10

Kolloid- gehalt	GM 7		GM 30		GM 60		GM 90		GM 120		GM 150	
	A [%]	B [kg]	A [%]	B [kg]	A [%]	B [kg]	A [%]	B [kg]	A [%]	B [kg]	A [%]	B [kg]
20 %	0,32	4,6	0,51	4,9	0,72	3,1	0,68	2,6	1,94	0,8	2,01	0,8
30 %	0,40	4,5	0,50	4,8	0,81	2,7	0,72	2,5	2,39	0,5	2,43	0,5
40 %	0,48	4,3	0,56	4,6	0,91	2,6	0,75	2,0	2,62	0,5	2,87	0,5
50 %	0,50	3,8	0,61	4,0	1,04	2,1	0,99	1,5	4,99	0,5	5,12	0,5
60 %	0,52	3,1	0,74	3,5	1,21	1,5	1,13	1,2	8,23	0,5	8,96	0,5

A = Abrieb

B = Bruchfestigkeit

Obwohl nicht so deutlich wie bei Prüfungen an Granulaten, die mit Galaktomannanhaltigen Bindemittelösungen hergestellt wurden, tritt auch hier die Tendenz in Erscheinung, daß die mechanische Widerstandsfähigkeit der Preßlinge mit steigendem Molekulargewicht des verwendeten Kolloids abnimmt, obwohl die Oberflächenstruktur und die Korngrößenverteilung der GM-Typen keine wesentlichen Unterschiede aufweisen.

Analoge Preßlinge mit Carubinprodukten erreichten in keinem Fall die erforderliche Festigkeit, so daß diese Substanzen für eine Verwendung in höherer Konzentration ohne Vorbehandlung bei der Pulverpressung ausscheiden. Auch die Produkte GM 120 und GM 150 erscheinen nach diesen Ergebnissen wenig geeignet.

3.2 Sorptionsverhalten

Die Grundlagen über die Zusammenhänge zwischen Luftfeuchtigkeit, Wasserdampfdruck und relativer Luftfeuchtigkeit werden häufig in der pharmazeutischen Fachliteratur beschrieben (19,20,115,116,127). Aus einer Vielzahl von Publikationen kann man schließen, wie wichtig der Feuchtigkeitseinfluß auf die Verarbeitungsfähigkeit und Stabilität fester Darreichungsformen wie Hartgelatine kapseln, Tabletten - insbesondere Brausetabletten -, Dragees usw. ist (114,128,129,130). Man kann es förmlich als technologischen Kunstfehler bezeichnen, wenn bei der Einführung eines Tablettierhilfsstoffes nicht geprüft wird, wie er auf unterschiedliche Feuchtigkeitsverhältnisse reagiert.

Durch Aufnahme der Sorptionsisothermen wird in der Regel eine genaue Beschreibung vorgenommen. SCOTT, LIEBERMANN und CHOW (131) berichten über deren Bestimmung bei Hilfsstoffen wie Stärke, Bentonit, Celluloseäthern u.a. und STRICKLAND untersuchte gleichfalls bei verschiedenen Hilfsstoffen ausführlich das Sorptionsverhalten (132,133). Inzwischen ist auch bekannt, daß eine gewisse Beziehung zwischen dem Kristallinitätsgrad eines Stoffes und seiner Hygroskopizität besteht (134,135,136). So wird z.B. die Feuchtigkeitsaufnahme von Saccharose entscheidend durch ihren Ordnungszustand bestimmt (137). Umfangreiche Untersuchungen liegen über das Verhalten von Cellulose unterschiedlicher Herstellung vor (102).

Bei der Aufnahme einer Sorptionsisotherme wird der absolute Wassergehalt eines Produktes in Abhängigkeit vom Wasserdampfdruck nach Einstellung eines Gleichgewichtes graphisch dargestellt. Dabei wird meistens statt des Wasserdampfdruckes die anschaulichere Größe "relative Feuchtigkeit" als Quotient aus Wasserdampfdruck und Sättigungsdampfdruck bei einer bestimmten Temperatur gebraucht.

Zur Bestimmung der Sorptionsisothermen kann man entweder das Gut zunächst extrem trocknen und dann die Adsorption

bei verschiedenen Feuchtigkeiten bestimmen, oder man kann das unter normalen Bedingungen gelagerte Gut ohne Vorbehandlung verschiedenen relativen Feuchten aussetzen und erhält nach Adsorptions- und Desorptionsvorgängen die entsprechenden Werte (128).

Die zweite Methode versprach weitgehend praxisnahe Bedingungen. Das Material wurde in Hygrostaten mit 1 l Fassungsvermögen, die mit Alufolie umwickelt waren, eingebracht. Die Proben befanden sich dabei mit einer Schichtdicke von ca. 0,3 - 0,5 cm in Wägegläsern.

Da bei den ersten Versuchen im Bereich höherer relativer Feuchtigkeitswerte starkes Schimmelpilzwachstum auftrat, wurden in einem weiteren Wägegläsern 1 - 2 Tropfen Toluol der zu untersuchenden Probe beigelegt, um eine konservierende Gasphase zu gewinnen. Die Hygrostaten selbst waren zur Erzeugung definierter relativer Luftfeuchtigkeiten mit speziellen Lösungen beschickt, deren Zusammensetzung aus Tabelle 11 ersichtlich ist. Die Anordnung befand sich in einem auf $25 \pm 1^\circ\text{C}$ thermostatierten Wasserbad, in dem durch einen Rührer eine kontinuierliche Strömung erzeugt wurde. Die Versuche liefen über 12 Wochen. Der Wassergehalt wurde nach 2 Methoden, nämlich nach Karl Fischer und durch Trocknen im Vakuumtrockenschrank bei 70° bis zur Gewichtskonstanz ermittelt. Die erhaltenen Werte stimmten sehr gut überein. Abbildung 48 zeigt die resultierenden Sorptionsisothermen für GM 7 bis GM 150.

Diskussion

Die GM-Typen 7-150 besitzen alle bei mittlerer relativer Luftfeuchtigkeit von ca. 50 % einen Wassergehalt von ca. 13 ± 3 %. Auch das Sorptionsverhalten der verschiedenen Produkte ist sehr ähnlich. Als deutlicher Unterschied konnte festgestellt werden, daß die niedermolekularen Typen 7, 30, 60 bei hohen relativen Luftfeuchtigkeitswerten in schleimige Flüssigkeiten übergehen, während die höher-

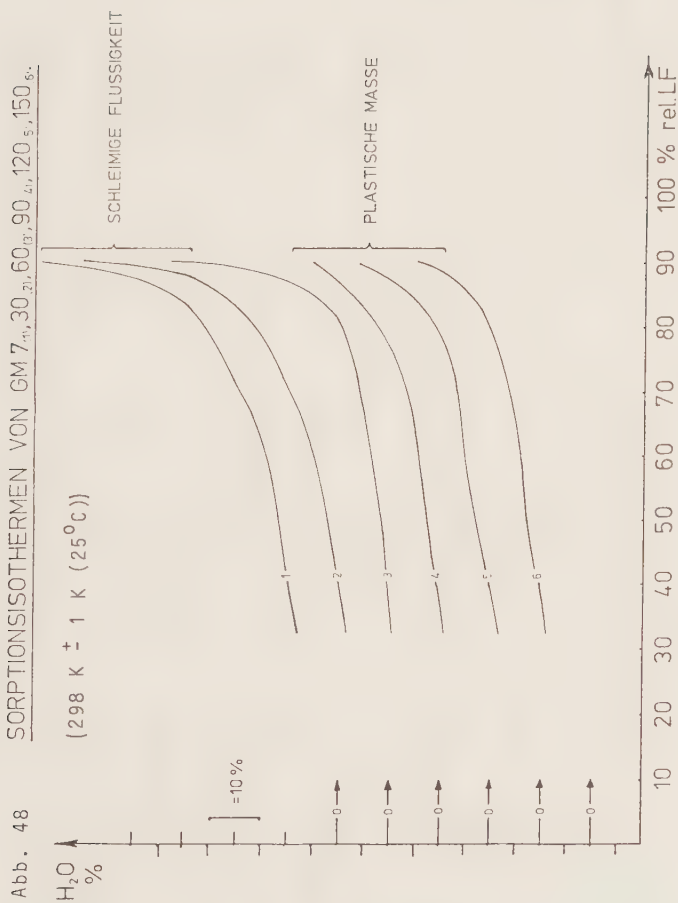


Tabelle 11 Wertetabelle zum Sorptionsverhalten der Galaktomannanprodukte 298 K (25°C)

Lösung	Konzentration	rF %	W a s s e r g e h a l t %							
			GM 7	GM 30	GM 60	GM 90	GM 120	GM 150	F 100	F 200
MgCl ₂	gesättigt	33,0	8,40	8,60	9,44	9,51	8,45	9,30	8,43	8,83
K ₂ CO ₃	gesättigt	42,8	10,35	10,64	10,79	11,31	10,42	11,17	9,93	10,16
Mg(NO ₃) ₂	gesättigt	52,9	12,30	12,62	11,95	13,30	13,76	13,48	12,00	11,69
NH ₄ NO ₃	gesättigt	63,0	15,50	16,21	14,52	15,51	16,03	15,38	16,01	15,51
NaNO ₃	gesättigt	73,8	21,67	21,62	17,32	17,60	17,51	17,65	18,03	17,53
KBr	gesättigt	80,7	26,57	26,16	19,55	22,48	21,03	22,50	21,52	19,95
BaCl ₂	gesättigt	90,2	64,51	66,84	51,42	35,20	36,41	35,18	64,11	61,20

ABHÄNGIGKEIT DES WASSERGEHALTS
EINER PULVERMISCHUNG VOM GM-ANTEIL

DARGESTELLT AM BEISPIEL VON GM 7
UND GM 90

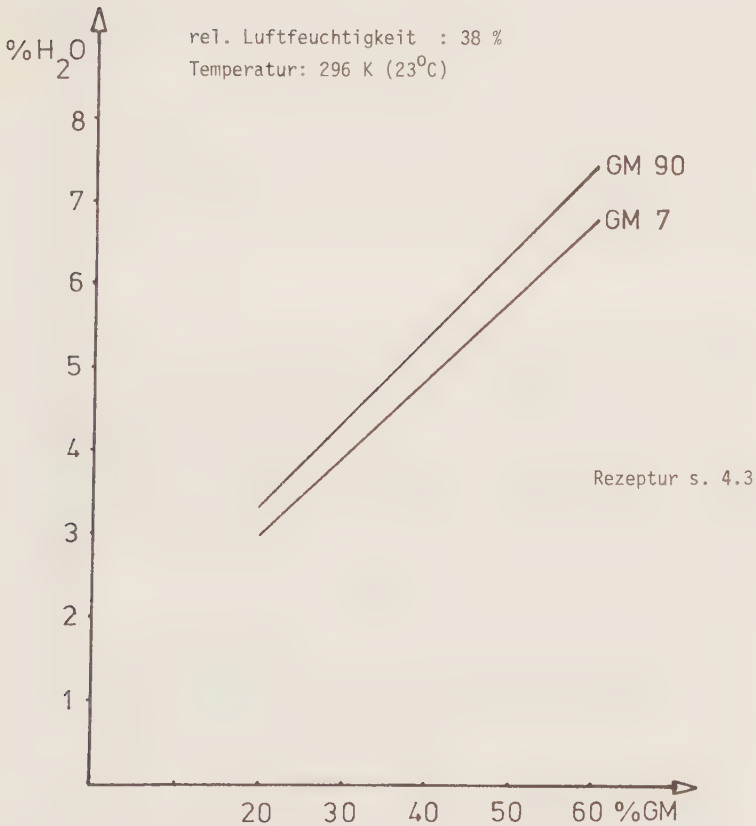


Abb. 49

molekularen Typen 90, 120, 150 plastische Massen ausbilden. Dieses gruppenspezifische Verhalten der untersuchten GM-Substanzen in Abhängigkeit vom Kristallinitätsgrad steht in Übereinstimmung mit den DTA-Untersuchungen, wo dieses Gruppenverhalten ebenfalls auffiel.

Die Sorptionsisothermen lassen ferner erkennen, daß bei Lagerung in Abhängigkeit von den herrschenden Bedingungen nicht unerhebliche Änderungen im Wassergehalt auftreten können, die sich mit Sicherheit auf das Tablettierverhalten von Pressmassen auswirken. Eine sorgfältige Lagerung muß bei Stoffen, die in der pharmazeutischen Praxis Verwendung finden, deshalb gewährleistet sein.

Die Beeinflussung des Wassergehaltes tablettierfertiger Pulvermischungen durch unterschiedlichen GM-Gehalt unter normalen Lagerungsbedingungen ist in Abbildung 49 am Beispiel von GM 7 und GM 90 dargestellt.

3.3 Verhalten in künstlichen Gastrointestinalsäften

Im Hinblick auf den möglichen Einsatz von Galaktomannanprodukten als Matrixbildner bei Retardformulierungen muß eine weitgehende Unabhängigkeit der Wirkstoff-Freisetzung von den Einflüssen des gastrointestinalen Mediums gefordert werden. Diese kann nur unter der Prämisse gewährleistet werden, daß weder durch Magen- noch durch Darmsaft Abbauvorgänge hervorgerufen werden.

Somit galt es zu klären, ob sich das Verhalten der verschiedenen Galaktomannan-Typen in den Verdauungssäften erheblich von dem in Wasser unterscheidet und, falls dies zutrifft, ob und in welchem Maße in Abhängigkeit vom sauren oder alkalischen Milieu, von enzymatischen Einflüssen und der Zeit.

Zur Klärung dieser Frage ist die Rheologie besonders geeignet, da sich jede Abbaureaktion in einer Erniedrigung der Viskosität η der Polymerlösung bemerkbar macht.

Es wurden deshalb 2 proz. Lösungen der Typen GM 30, 60, 90 sowie FM 100 und FM 200 in Wasser, künstlichem Magensaft mit und ohne Pepsin und künstlichem Darmsaft mit und ohne Pankreatin angesetzt, wobei für die Herstellung der Inku-

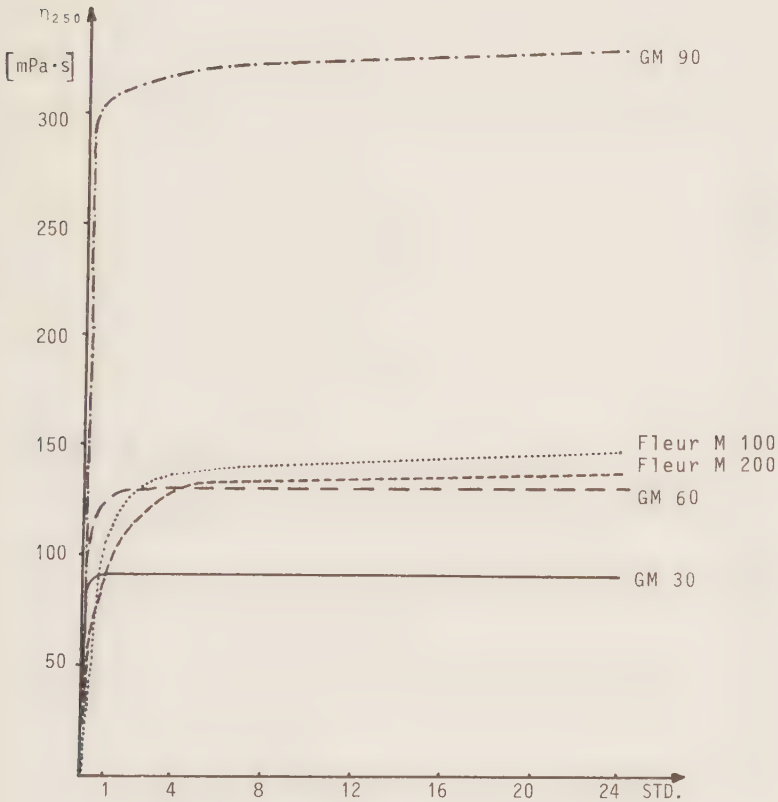


Abb. 50 Viskositätsverhalten in Wasser innerhalb 24 Stunden

bationsflüssigkeiten anstelle von Wasser "aqua conservans" verwendet wurde. Die Verdauungssäfte hatten folgende Zusammensetzung:

Künstlicher Magensaft

Pepsin	3,2 g
NaCl	2,0 g
3nHCl	28,0 ml
H ₂ O ad	1000 g

Künstlicher Darmsaft

Pankreatin	2,0 g
NaHCO ₃	10,0 g
H ₂ O ad	1000 g

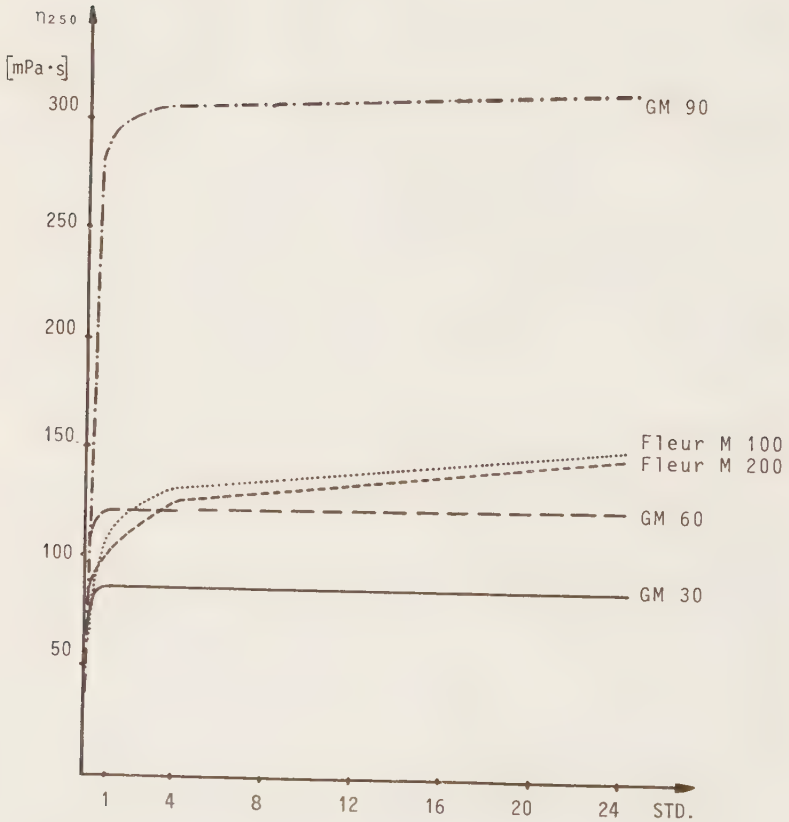


Abb. 51 Viskositätsverhalten in künstlichem Magensaft

Das Meß- und Auswertungsverfahren ist bereits unter 2.2 beschrieben worden. Die Messungen erfolgten nach einer Stunde, dann nach 4, 8, 12, 16, 20 und 24 Stunden und anschließend im Tagesrhythmus über 18 Tage. Als Bezugs-

größe wurde jeweils die Viskosität η bei einer Drehfrequenz von 250 UpM berechnet und gegen die Zeit aufgetragen.

GM 30 und 60 erreichten im wässrigen Milieu innerhalb einer Stunde ihre maximalen η -Werte, die dann über einen Zeitraum

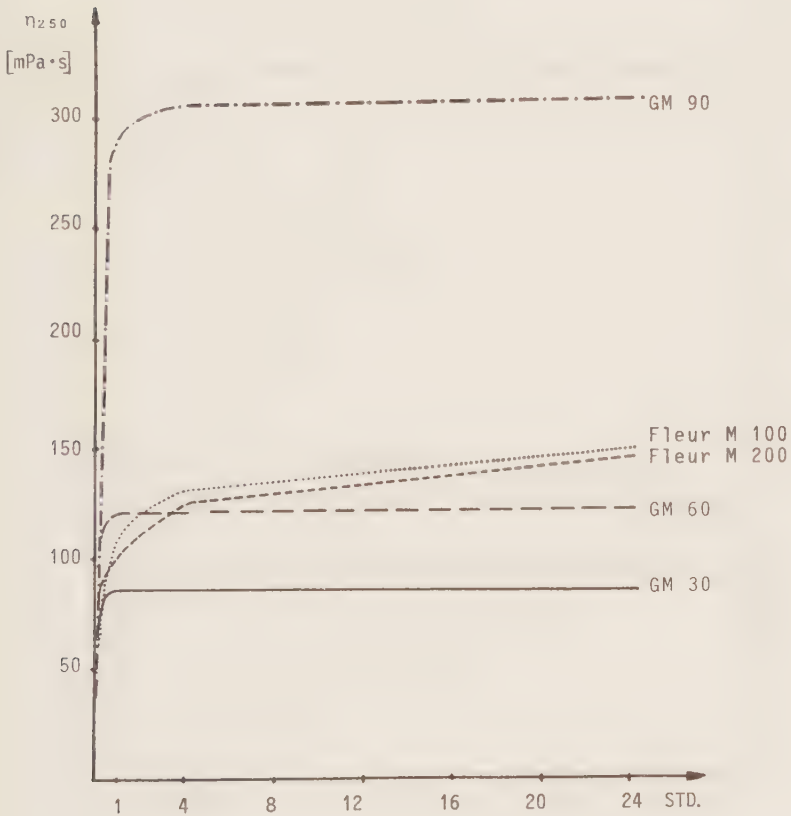


Abb. 52 Viskositätsverhalten in künstlichem Magensaft ohne Pepsin

von 24 Stunden konstant blieben, während GM 90 und die beiden Fleur-Typen bis zur ersten Stunde eine sehr starke, bis zur vierten Stunde eine deutliche und anschließend nur

noch eine geringe Zunahme der Viskosität zeigen (Abb. 50). Wegen ihrer nur bedingten Kaltwasserlöslichkeit können die Fleur-Typen unter den Versuchsbedingungen nicht die für ein natives Produkt zu erwartenden Viskositätswerte erreichen (s. 2.2).

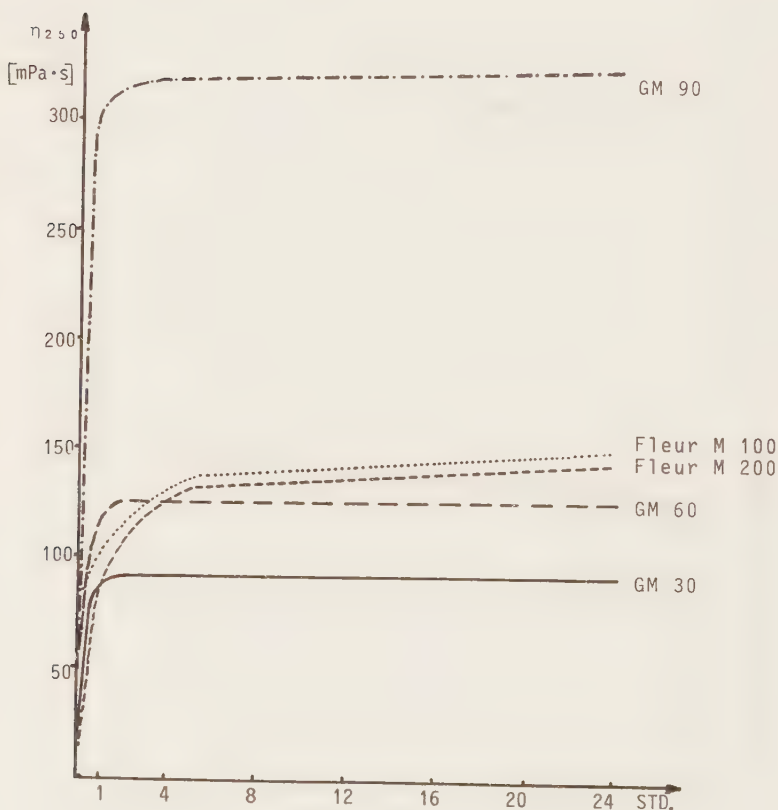


Abb. 53 Viskositätsverhalten in künstlichem Darmsaft

Das Verhalten in den verschiedenen Verdauungssäften mit und ohne Enzym war entsprechend. Im Darmsaft wurde eine Opaleszenz beobachtet, ohne jedoch eine besondere Auswirkung auf die Viskosität zu zeigen.

Es kann somit ausgesagt werden, daß die verschiedenen Galaktomannan-Typen in den künstlichen Verdauungssäften, zumindest in dem für eine Retardformulierung interessanten Zeitraum von acht bis zehn Stunden, keine rheologisch meß-

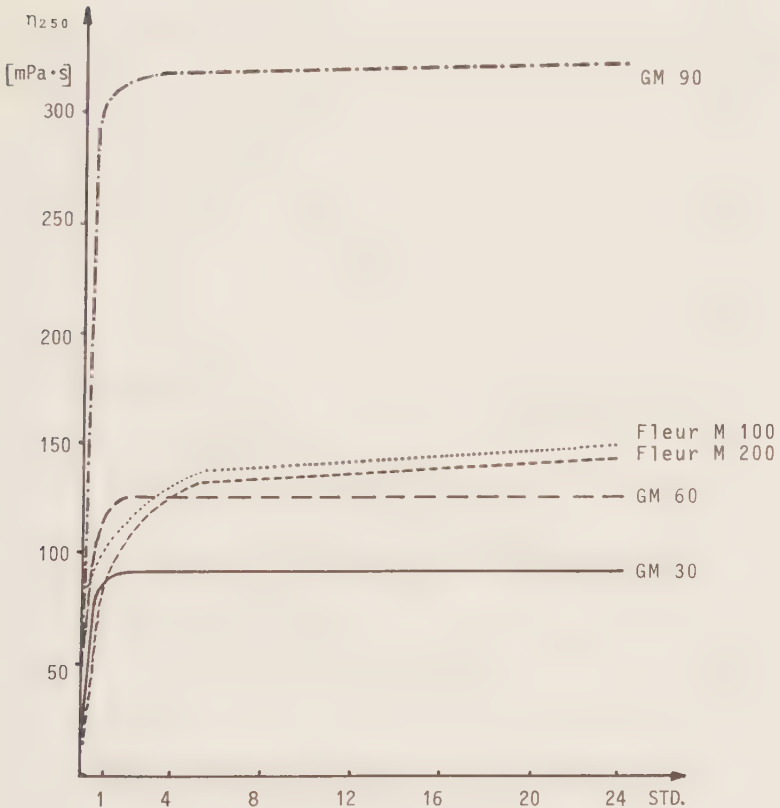


Abb. 54 Viskositätsverhalten in künstlichem Darm-saft ohne Pankreatin

bare, milieubedingte Veränderung erfahren. Bei der weiteren Beobachtung zeigte sich, daß in rein wäßrigen Lösungen auch nach 18 Tagen keine wesentlichen Veränderungen auftraten.

Die Viskositätswerte wurden nach einem anfänglichen Ansteigen in der Regel beibehalten, lediglich bei GM 90 und FM 100 war ein weiterer, geringer Anstieg zu verzeichnen (Abb. 55). Der deutliche Viskositätsabfall bei Fleur M 200 war

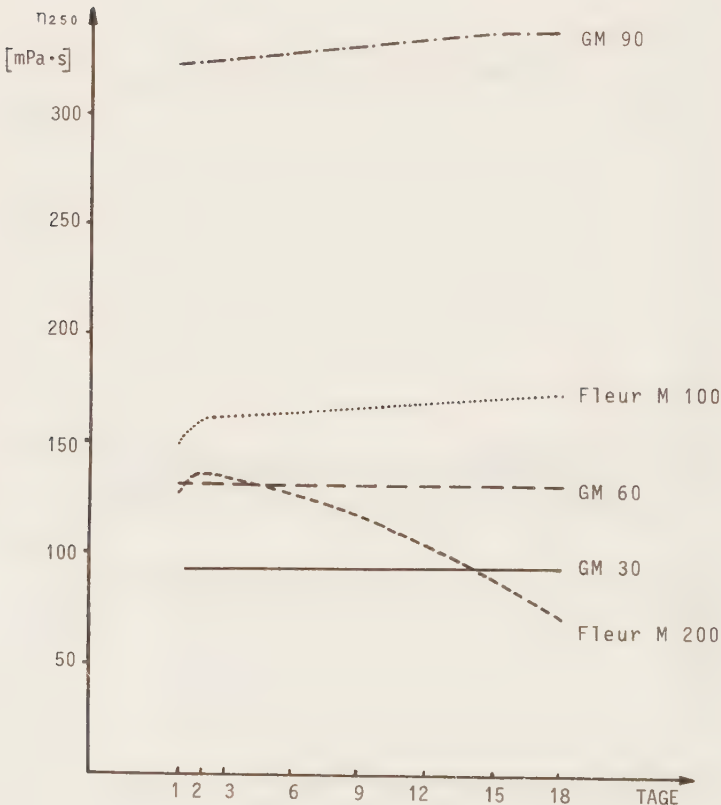


Abb. 55 Viskositätsverhalten in Wasser

auf Schimmelbildung zurückzuführen und konnte bei einem vorher mit Äthylenoxid begasten Produkt nicht mehr beobachtet werden. Im künstlichen Magensaft mit und ohne Pepsin zeigten alle Produkte einen zeitabhängigen Viskosi-

tätsabfall, wobei die Fleur-Typen bis zum sechsten Tag zunächst noch einen Viskositätsanstieg aufwiesen (Abb. 56 und 57). Im künstlichen Darmsaft fällt nur bei GM 90 ein durch Schimmelbildung bedingter Viskositätsabfall auf, während GM 30 und 60 konstante η -Werte zeigten und bei den Fleur-

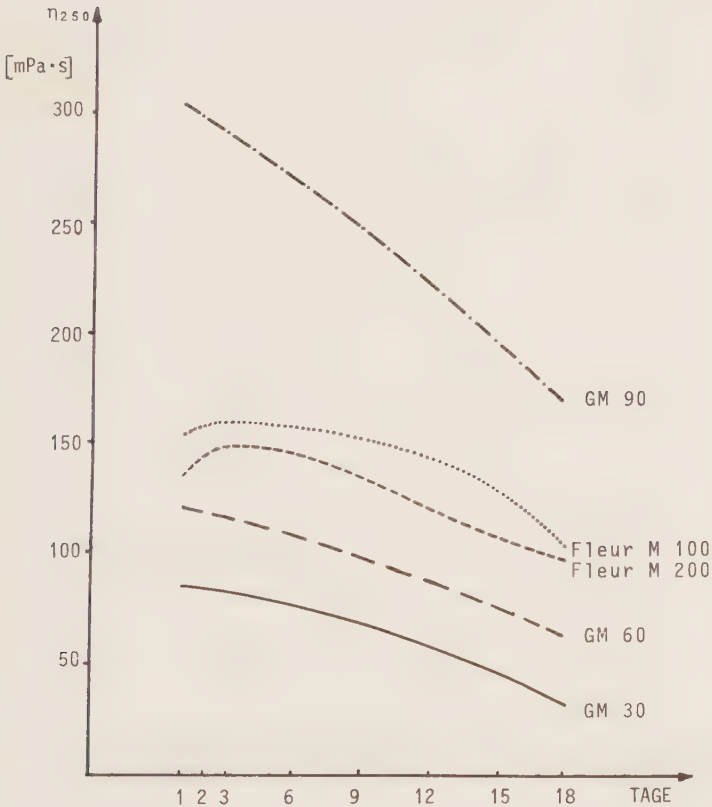


Abb. 56 Viskositätsverhalten in künstlichem Magensaft

Produkten ähnlich wie in Wasser ein weiterer Anstieg festzustellen war (Abb. 58). Darmsaft ohne Enzym bewirkte mit Ausnahme eines mikrobiologisch bedingten Abbaues von

Fleur M 200 und einem geringen Anstieg bei GM 90 gleichbleibende Viskositäten (Abb. 59).

Als Ergebnis kann ausgesagt werden, daß in Wasser und künstlichem Darmsaft mit und ohne Pankreatin kein durch

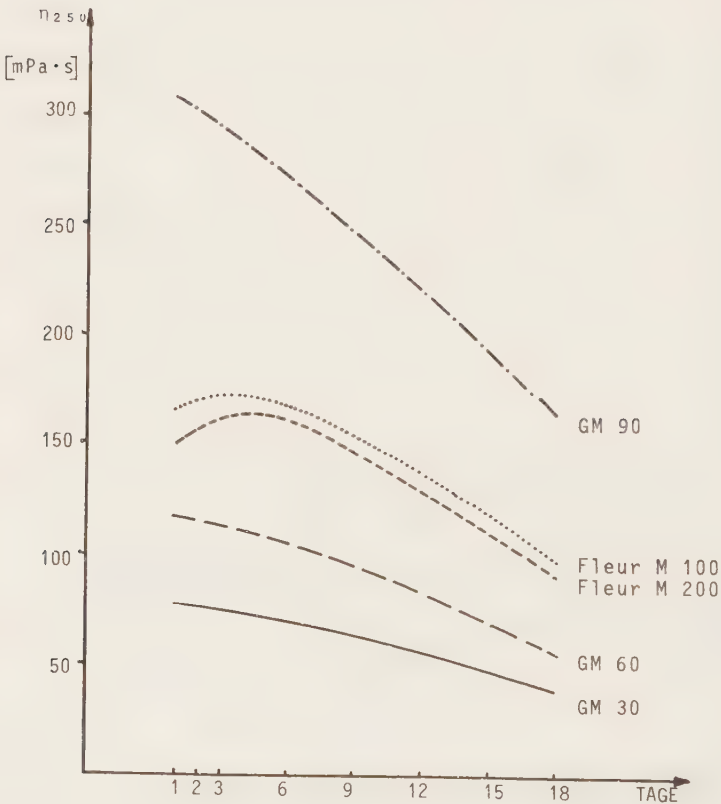


Abb. 57 Viskositätsverhalten in künstlichem Magensaft ohne Pepsin

die Inkubationsmedien verursachter Abbau der Galaktoman-
nanprodukte im Zeitraum von 18 Tagen erfolgt. Bei länge-
rem Verweilen in künstlichem Magensaft sind Abbauerschei-

nungen zu beobachten, die jedoch für die hier angestellten biopharmazeutischen Betrachtungen nicht relevant sein können; denn die physiologische Verweildauer im Magen überschreitet kaum 4 Stunden.

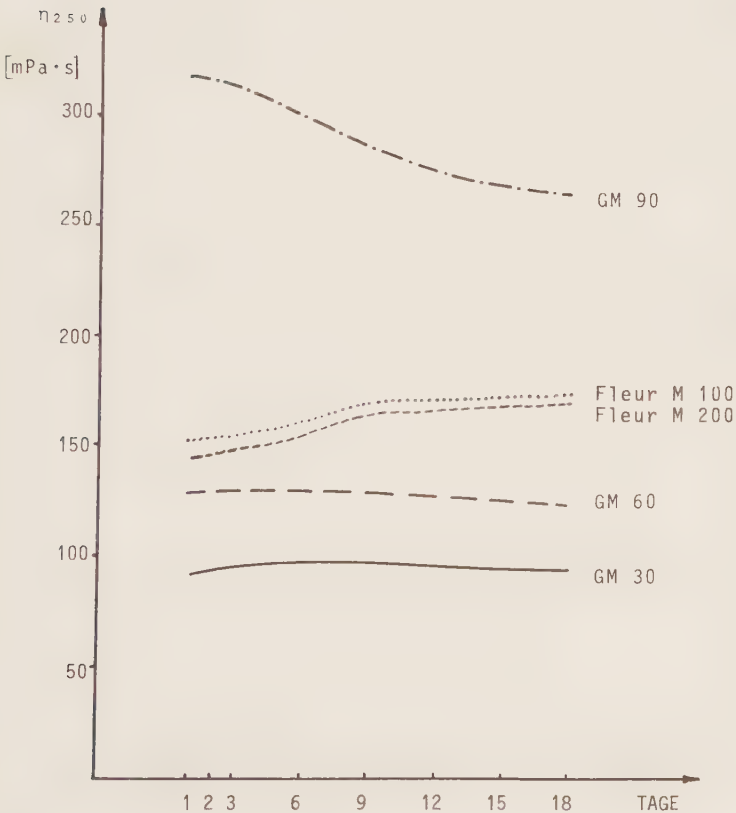


Abb. 58 Viskositätsverhalten in künstlichem Darmsaft

Insgesamt kann festgestellt werden, daß GM als Hilfsstoff für perorale Arzneizubereitungen die erforderliche Indifferenz gegenüber den Verdauungssäften besitzt.

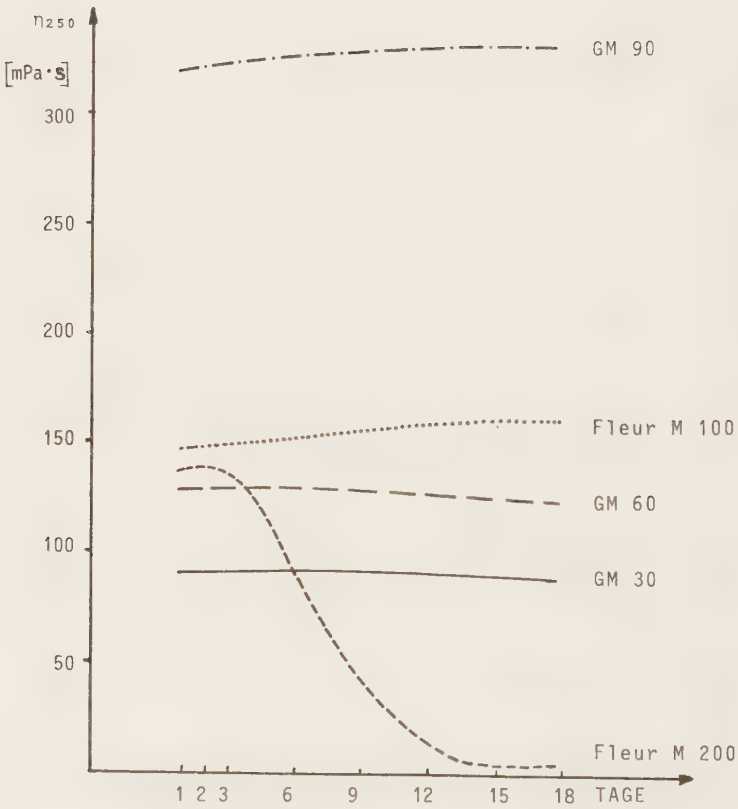


Abb. 59 Viskositätsverhalten in künstlichem Darmsaft ohne Pankreatin

3.4 Keimgehalt

Aufgrund einiger Infektionszwischenfälle in Schweden, die auf mit Salmonellen verunreinigte Thyreoidea-Tabletten zurückgeführt werden konnten, strebt man heute nach den WHO-Grundregeln (GMP) eine generelle Beschränkung der Keimzahlen - auch der nicht obligatorisch sterilen Arzneiformen - an. Sowohl vom Standpunkt des geschwächten Patienten als auch wirtschaftlich vertretbar erscheint zur Zeit die Begrenzung auf 10^4 pathogene Keime und 10^2 Pilze pro Gramm einer oral zu applizierenden Arzneiform. Diese Anforderung ist wesentlich strenger als die Vorschriften hinsichtlich der Keimzahlen bei Lebensmitteln (19,138,199).

Da Galaktomannane aber in Lebensmittelqualität hergestellt werden und Naturstoffe in der Regel recht beachtliche Keimzahlen aufweisen (139), ist es unerlässlich, den Keimgehalt zu bestimmen, will man die Eignung eines solchen Produktes als Tablettierhilfsstoff beurteilen.

3.4.1 Bestimmung der Gesamtkeimzahl

Die Bestimmung wurde in Anlehnung an die "Standard Methods for the Examination of Dairy Products" in einer für die Untersuchung von Pflanzengummis leicht modifizierten Form durchgeführt (140).

Arbeitsgang:

Pipetten und Petrischalen werden im Heißluftsterilisator 1 1/2 Stunden bei 160°C sterilisiert. Keimzahl-Agar (Bierwürze-Agar (= Malt-Agar) Difco) wird nach Vorschrift hergestellt und in Flaschen abgefüllt. Je 99 ml physiologische Kochsalzlösung werden in graduierte 100 ml Verdünnungsflaschen mit Schraubkappe gegeben und zusammen mit dem Agar 15 Min. bei 394K (121°C) autoklaviert. Dann werden ca. 1 Gramm Substanz, genau gewogen, in eine Flasche mit physiologischer NaCl-Lösung gegeben und kräftig geschüttelt. Nach 30 Minuten wird davon jeweils 1 ml in eine

Petrischale pipettiert.

Man gibt 10 ml verflüssigten Agar zu, mischt vorsichtig durch und läßt erkalten. Dann wird 18 Stunden bei 37°C bebrütet. Die Kolonien werden mit dem Keimzahlgerät ausgezählt. Schimmelpilze werden nicht berücksichtigt. Ist die Kolonienzahl pro Platte höher als 300, muß die Untersuchung mit einer größeren Verdünnung wiederholt werden.

Die Keimzahlen werden mit dem Verdünnungsfaktor multipliziert und man erhält die Gesamtkeimzahl pro Gramm (Tabelle 12).

Tabelle 12 Keimgehalt der verschiedenen GM-Produkte (Doppelbestimmung)

	GM 7	GM 30	GM 60	GM 90	GM 120	GM 150	FM 100	FM 200
1)	0	0	0	0	0	0	2800	16100
2)	0	0	0	0	0	0	2200	14700

Nachweis der Hefen und Schimmel:

Es wird wie bei der Bestimmung der Gesamtkeimzahl vorgegangen. Vor Zugabe des Agars gibt man jedoch 0,15 ml sterile 10 proz. Milchsäurelösung zu, um einen pH-Wert von 4,5 einzustellen.

Die Bebrütung erfolgt 5 Tage lang bei 25°C, dann werden die Platten ausgezählt. Obwohl die meisten Bakterien bei einem pH von 4,5 nicht wachsen können, wurden die Kolonien vorsichtshalber mikroskopisch analysiert (141).

Tabelle 13 Gehalt der verschiedenen GM-Produkte an Hefen und Schimmeln

	GM 7	GM 30'	GM 60	GM 90	GM 120	GM 150	FM 100	FM 200
1)	0	0	0	0	8300	1200	300	500
2)	0	0	0	0	5200	1200	0	500

3.4.2 Prüfung auf Coliforme Keime

Je 1,0 g Untersuchungsmaterial wurden in 100 ml steriler Ringerlösung aufgeschwemmt und gründlich durchgeschüttelt. Davon wurden 50 ml in 50 ml Brilliantgrün-Galle-Lactose-Boullion (80 g/l) gefüllt und 48 Stunden lang bei 310K (37°C) bebrütet. Das Probengefäß ist während dieses Vorganges mit einem umgekehrt eingeführten Reagenzglas versehen.

Gasentwicklung deutet auf das Vorhandensein von coliformen Keimen hin (142).

Ergebnis:

In allen Proben konnten coliforme Keime nicht nachgewiesen werden.

Die oben beschriebenen Untersuchungen haben gezeigt, daß die galenisch interessanten, depolymerisierten Galaktomannan-Typen keimfrei waren, während die nahezu nativen Guar-Endosperm-Mehle GM 120 und 150 sowie die Johannisbrotkernendosperm-Mehle Fleur Mesh 100 und 200 einen Gehalt an Pilzen und Hefen aufwiesen. Dabei handelt es sich bei Fleur M 200 ausschließlich um Sporenbildner, bei Fleur M 100 mehr um vegetative Keime, so daß gleiche Provenienz vorausgesetzt, auf eine Inprozeß- bzw. spätere Kontamination geschlossen werden kann. Durch den Pilzgehalt von über 100/g (186) scheiden GM 120, 150, Fleur M 100 und M 200

nach den GMP-Richtlinien - für den Fall, daß keine weitere Vorbehandlung erfolgt - als Tablettierhilfsstoff aus.

3.5 Prüfung auf Wechselwirkungen mit Arzneistoffen

Für die Formulierung einer optimalen Tablettenrezeptur muß das indifferente Verhalten der Hilfsstoffe gegenüber den verwendeten Arzneistoffen sichergestellt sein, d.h. es dürfen keine chemischen oder physikalisch-chemischen Wechselwirkungen zwischen Arzneistoff und Hilfsstoff auftreten (143). Um Angaben über die Größe der Wechselwirkungen zu erhalten, werden am häufigsten Dialyseverfahren eingesetzt. Nachteile anderer Methoden sind hier weitgehend ausgeschlossen, so daß der Bindungsvorgang nicht nur qualitativ sondern auch quantitativ exakt erfaßt werden kann.

Zur Charakterisierung der Bindungstendenz wird überwiegend die Gleichgewichtsdialyse verwendet, deren Prinzip darin besteht, daß Makromolekül- und Wirkstofflösung bei gleichem Lösungsmittel durch eine semipermeable Membran getrennt vorliegen. Voraussetzung für die Dialyse ist, daß nur die Wirkstoffmoleküle durch die Membran diffundieren können, während Makromoleküle zurückgehalten werden (144).

Im Gleichgewichtszustand muß bei indifferentem Verhalten die Aktivität des Wirkstoffs in allen Kompartimenten des Systems gleich groß sein (145). Die besten Arbeitsbedingungen bestehen mit Dialysegeräten, die aus festen, durch semipermeable Wände getrennte Kammern bestehen (146,147, 148), und durch Schütteln oder Drehen der Apparatur um eine Achse bewegt werden (149,150). Zur Untersuchung wurde eine dreiteilige Dialysierzelle (102) verwendet (Zelleninhalt: 5 ml; Dialysiermembran: Spectraphor Typ 3, Aus-schlußgrenze 3500 (Mol.-Gew.)).

Ange-sichts der Tatsache, daß Retardpräparate meistens kationische oder anionische Wirkstoffe enthalten, wurden für die Versuche die Modellsubstanzen Procain® und Ascorbinsäure eingesetzt.

In Abbildung 60 sind die Verhältnisse in der Dialysierzelle schematisch dargestellt.

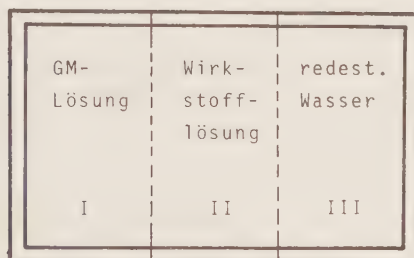


Abb. 60 Schematische Darstellung der Dialysierzelle

Die Gleichgewichtsdialyse wurde bei $298 \pm 0,2 \text{ K}$ (25°C) unter ständiger Rotation der aus PTFE bestehenden Zelle durchgeführt. Die Gleichgewichtseinstellung war in allen Fällen nach 24 Stunden erfolgt. Bei den Hydrokolloidlösungen betrug die Konzentration 1 % und bei den Arzneistofflösungen 2 %.

Die Prüfungen erfolgten unter Einbeziehung aller verfügbaren GM-Produkte, um gegebenenfalls bestehende Unterschiede bezüglich ihrer Interaktionsneigung feststellen zu können.

Nach 24-stündiger Gleichgewichtsdialyse wurden die Wirkstoffkonzentrationen in den 3 Kompartimenten titrimetrisch - Ascorbinsäure nach DAB 7 (200), Procainhydrochlorid nach den Official Methods of Analysis (201) - bestimmt. In allen Abteilungen waren die Arzneistoffgehalte innerhalb analytischer Toleranzen gleich, so daß zwischen den verwendeten GM-Produkten und den eingesetzten kationischen und anionischen Modellsubstanzen unter den gewählten Bedingungen keine Wechselwirkungen eingetreten sind.

4. Einsatzmöglichkeiten als Tablettierhilfsstoff

4.1 Zerfallsfördernde Eigenschaften

Während Galaktomannan bisher - wie erwähnt - vorwiegend als Bindemittel zur Granulatherstellung oder als indifferenter Matrixbildner für Retardpräparate beschrieben wurde, findet man nur gelegentlich spärliche Hinweise auf die Verwendung als Sprengmittel (51,53,54). In diesen Fällen wurden allerdings nur die - u.a. wegen ihres Keimgehalts - weniger geeigneten nativen Produkte diskutiert.

Nach den Erkenntnissen der vorhergehenden Untersuchungen über das Quellverhalten kann man von GM-Produkten unterschiedlichen Polymerisationsgrades auch eine differenzierte zerfallsfördernde Wirkung erwarten. Dieser Aspekt könnte durchaus bedeutungsvoll werden für die Formulierung von Mehrschichtentabletten, da hier unterschiedliche Zerfallszeiten der einzelnen Kompartimente wünschenswert sind, aber nur unter Schwierigkeiten erreicht werden können. Ein wichtiger Störfaktor sind hier unterschiedliche Affinität der verschiedenen Sprengmittel zur Feuchtigkeit (Deckeln der Tabletten), so daß Produkte gleicher Art, aber unterschiedlicher zerfallsfördernder Wirkung günstige Voraussetzungen bieten könnten.

In den depolymerisierten GM-Produkten liegen Substanzen mit gleicher chemischer Zusammensetzung, Oberflächenstruktur, Korngröße und Wassergehalt vor, die bei unterschiedlicher zu erwartender zerfallsfördernder Wirkung keine Komplikationen befürchten lassen.

Eine experimentelle Prüfung der Sprengmittelwirkung verschiedener GM-Produkte unter definierten Bedingungen wurde bisher noch nicht durchgeführt. Deswegen wurden zweckmäßigerweise Sulfadiazin-haltige Tabletten - erfahrungsgemäß weisen Sulfonamid-Tabletten Zerfallsprobleme auf - mit 20 kN Preßkraft, 12 mm Preßwerkzeug flach, Facette, Tablettengewicht 700 mg, nach folgender Rezeptur in Direktpressung hergestellt:

Sulfadiazin	35 %
Galaktomannan	10 %
Tablettier-HM "K"	3 %
Aerosil®	1 %
Magnesiumstearat	1 %
Lactose	ad 100 %

Preßlinge ohne Sprengmittelzusatz wiesen in Wasser keinerlei Zerfallserscheinungen auf.

Die Zerfallsprüfung wurde gemäß DAB 7 mit sechs Tabletten im Erweka-Zerfallstester durchgeführt (200). Die in Tabelle 14 aufgestellten Ergebnisse stellen die Mittelwerte aus zehn Versuchen dar.

Tabelle 14

Galaktomannan	Zerfallszeit
GM 7	15 Min. 07 Sek.
GM 30	3 Min. 14 Sek.
GM 60	1 Min. 04 Sek.
GM 90	40 Sek.
GM 120	29 Sek.
GM 150	27 Sek.

Nach diesen Ergebnissen sind prinzipiell alle GM-Typen als Sprengmittel geeignet, wobei signifikante Unterschiede hinsichtlich der Zerfallszeiten auftreten. Die höhermolekularen Typen sind dabei den niedrigmolekularen weit überlegen. Entscheidend ist aber die Tatsache, daß hier innerhalb einer Stoffgruppe diese erheblichen Wirkungsunter-

schiede auftreten und in der Praxis z.B. bei Mehrschichten-tabletten genützt werden können.

4.2 Verwendung als Matrixbildner für Retardtabletten

In einer Diskussion über die Entwicklungstendenzen der pharmazeutischen Technologie erkennt SPEISER (151) Präparaten mit vorprogrammierbarer Freigabe des Wirkstoffes eine zukunftsweisende Bedeutung zu. Auf dem Tablettensektor wird dieser Tendenz durch die Retard-Tablette, eine perorale Arzneiform mit galenisch bedingter protrahierter Wirkstoffabgabe, Rechnung getragen. Die diesbezüglichen technologischen Formulierungen beruhen auf mannigfaltigen Prinzipien (152) und erfahren ständig neue Variationen, wie aus der Patentliteratur entnommen werden kann (153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161). Die Anforderungen an Eigenschaften des Wirkstoffs und Methode der Retardierung wurden von NÖRNBERG eingehend diskutiert (162).

Matrix-Tabletten gewinnen unter den peroralen Retardarzneiformen zunehmend an Bedeutung, da sie sich durch wesentliche Vorteile, wie z.B. die kontinuierliche Freisetzung, auszeichnen (20). Als gerüstbildende Substanzen sind Kunststoffe wie Acrylate (163, 164, 165), Methylmethacrylatkopolymere (166), Polyäthylen (167), Polystyrol, Polyvinylacetat, Polyvinylchlorid (168, 169, 170), Silikonkautschuk (171), Vinylchlorid-Vinylacetatkopolymere und Cellulosederivate zum Einsatz gelangt (172, 173, 174). Prolamine, wie Zein (175, 176), Hordenin (177) und Gliadin (178) wurden ebenso verwendet wie Alkali- und Aluminiumseifen (179, 180, 181, 182, 183, 184, 185) und hochschmelzende Wachse (186), z.B. Bienen- (187) und Carnaubawachs (188, 189). Auch von anorganischen, wasser- und säureunlöslichen Stoffen, wie z.B. Bariumsulfat (190) und Calciumphosphat (191) sowie von Siliconharzen (192) als Gerüstsubstanz wird berichtet. Die Verwendung von Hydrokolloidsubstanzen in Form von Alginaten wurde von KLAUDIANOS umfassend beschrieben (193, 194, 195, 196). NÖRNBERG und RETTIG berichten

erstmalig über einen Retardformkörper, bei dem durch einen definierten GM-Gehalt von mehr als 20 % ein rascher Zerfall durch eine Hydratation der Oberfläche des GM verhindert wird, so daß der Wirkstoff durch diese gallertige Hülle diffundieren muß. Aus diesem Grund geben diese Formkörper den in ihnen enthaltenen Wirkstoff verzögert ab, was in vielen Fällen erwünscht ist (57).

Vermutlich aus Gründen des "know how" sind die in der Literatur enthaltenen Angaben nur allgemeiner Art. Genaue Angaben über den verwendeten GM-Typ, Tablettenrezeptur und andere spezifische Angaben fehlen völlig, so daß für eine Beurteilung der einzelnen GM-Produkte hinsichtlich ihrer retardierenden Wirkung gezielte Versuche angestellt werden mußten.

Ascorbinsäure und Procainhydrochlorid wurden dabei als anionische und kationische Modellsubstanzen verwendet. Da der Wirkungsmechanismus dieser Retardierungsmethode auf der Ausbildung einer Hydrokolloid-Matrix und damit verbunden, einer Quellung beruht, interessierte die Frage nach dem Quellverhalten solcher Tabletten und der Einfluß des GM-Typs auf dasselbe.

4.2.1 Quellverhalten von GM-Tabletten

Die Längen- und Flächenausdehnung, d.h. ein- und zweidimensionale Expansion von reinen Quellmitteln läßt sich wie vor beschrieben zwar mikroskopisch leicht bestimmen, ist aber nicht zwangsläufig identisch mit dem Quellungsvermögen der gepreßten Form. Deshalb wurde von den genannten Autoren bereits 1972 die Ausdehnung von Preßlingen genau verfolgt, indem man eine Tablette in eine Küvette mit Wasser und in den Strahlengang eines Projektors brachte. Man erhält dadurch zwar bei der Projektion ein "umgekehrtes Bild", bei dem die Tablette gewissermaßen an der Decke hängt, aber es ist durch die enorme Vergrö-

serung ohne weiteres möglich, die Expansion nach Zugabe von Wasser deutlich zu verfolgen. Das Quellverhalten einer galaktomannanhaltigen Hydrokolloid-Matrixtablette ist in Abbildung 61 schematisch dargestellt.

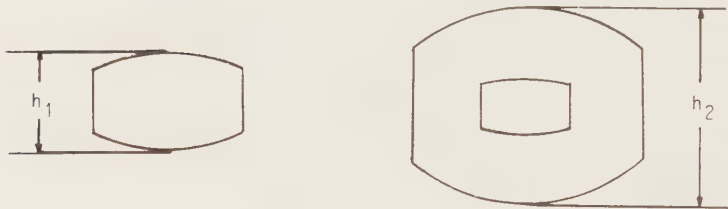


Abb. 61 Links: Tablette vor Inkubation in Wasser
 Rechts: Tablette nach der Inkubation in Wasser

Die Änderung der Tablettenhöhe ist eine kritische Größe für das Quellverhalten, so daß die Angabe des sogenannten Quellfaktors Q_t eine gewisse Beurteilung ermöglicht (57).

$$Q_t = \frac{h_2}{h_1}$$

In Anlehnung an die beschriebenen Versuche sollte systematisch der Einfluß verschiedener GM-Typen auf das Quellungsverhalten von Procain-HCl-haltigen Modellretardtabletten in H_2O bei $20^\circ C$ studiert werden:

Rezeptur:	Galaktomannan	200 mg
	Procain-HCl [®]	50 mg
	Tabl. HM "K"	7,5 mg
	Aerosil [®]	2,5 mg
	Mg-Stearat	2,5 mg
Preßwerkzeug: 9 mm, flach.		

Das Ergebnis zeigt eine signifikante Zunahme des Quellfaktors in Abhängigkeit von dem Anstieg des Molekulargewichtes und Abnahme des Kristallinitätsindex der GM-Typen und ist in Tabelle 15 aufgeführt.

Tabelle 15 Q_t nach zweistündiger Inkubation in Wasser

GM 7	GM 30	GM 60	GM 90	GM 120	GM 150	GM 60g	GM 90g
1,37	1,66	1,73	2,16	2,83	2,50	1,87	2,14

Die Typen GM 60g und GM 90g wurden 96 Stunden in einer Kugelmühle gemahlen.

Bei diesen Versuchen konnten einige interessante Beobachtungen gemacht werden:

Während bei GM 7 außer der Vergrößerung makroskopisch keine Veränderungen der Tablettenoberfläche beobachtet werden konnten, trat bei den anderen Typen an der Oberfläche eine Flockenbildung auf, die bei GM 30 bis 90 minimal in Erscheinung trat. Bei GM 120 und 150 nahm sie derartige Ausmaße an, daß der Formkörper instabil wurde und bei mechanischer Beanspruchung anfangs in seinen äußeren und später auch in seinen inneren Bezirken zerfiel. Demnach sind diese Produkte im Gegensatz zu GM 90, das ihnen bezüglich des Q_t am nächsten kommt, nicht so gut als Matrixbildner für Retardformkörper geeignet und ihr Einsatzgebiet ist mehr bei den zerfallsfördernden Stoffen zu suchen, wobei jedoch eine geeignete antimikrobielle Behandlung erforderlich ist.

Gleichzeitige Versuche mit Galaktomannanen, die 96 Stunden in einer Kugelmühle gemahlen worden waren (in der Tabelle als GM 60 g und GM 90 g bezeichnet) zeigten überhaupt keine Flockenbildung und bildeten einen Formkörper mit bestechend scharfen Konturen, selbst nach achtstündiger Inkubation und kontinuierlicher mechanischer Beanspruchung in der Freisetzungsapparatur. Als Grund hierfür kann wohl die feinere Verteilung der röntgenamorphen Partikel und die damit verbundene bessere Verklebung der einzelnen Teilen angeführt werden.

4.2.2 Charakterisierung des Quellverhaltens von Hydrokolloid-Matrix-Tabletten durch ihre Quellkraftkurven

Auch wenn die Quellfaktoren bereits eine Aussage über das Quellverhalten von Galaktomannanhaltigen Matrixtabletten zulassen, sollte doch eine weitere Kennzeichnung erfolgen. Als geeignete Methode für diesen Zweck erschien die Messung der Quellkraft, über die im Rahmen der Gelforschung von BORCHARD und Mitarbeitern (202) berichtet wird. Auch für die Untersuchung reiner Tabletten Sprengmittel können vorteilhaft die bei Wasserezutritt entstehenden Kräfte bei konstantem Volumen ermittelt werden. Dabei treten, wie LIST und Mitarbeiter nachgewiesen haben, beachtliche Druckwerte auf (101).

4.2.2.1 Beschreibung der verwendeten Apparatur

Im Rahmen der hier interessierenden Quellungsstudien an Hydrokolloidmatrixtabletten sollte jedoch eine den physiologischen Gegebenheiten näherkommende Kraftmessung erfolgen. Für die Durchführung solcher Bestimmungen bedarf es einer auf das Vorhaben zugeschnittenen Meßanordnung, d.h., die Tablette sollte nur in unvermeidlichem Maße in ihrer Expansion gehindert werden. Eine Messung unter kon-

stantem Volumen schien bei dieser Fragestellung weniger geeignet, zumal weniger absolute Kraftwerte als vielmehr vergleichende Aussagen über die durch den verwendeten GM-Typ hervorgerufenen Unterschiede gewonnen werden sollten. Dennoch sind, da vor allem auch die Zeitabhängigkeit interessiert, bestimmte Voraussetzungen notwendig:

Es müssen eine gleichmäßige Benetzung der vorher im trockenen Prüfungsraum befindlichen Tablette und ein sofortiger Beginn des Meßvorgangs bei Wasserzutritt gewährleistet sein.

Dieses Problem wurde durch die in Abb. 62 dargestellte Versuchsanordnung gelöst.

In einer speziell für diesen Zweck hergestellten Glasfritte (D_1 , 10 mm lichte Weite) befindet sich ein 9 mm Kunststoffstempel aus Vertolen P[®] auf der zu untersuchenden Tablette (9 mm, flach). Das Gewicht dieses Stempels (867 mg) war im Zusammenhang mit der Formgebung so bemessen, daß bei Wasserzusatz durch den Auftrieb der vom Stempel auf die Tablette ausgeübte Druck praktisch ausgeglichen wird. Die Glasfritte selbst ist in einem herausnehmbaren Trägerring in einem durchsichtigen Plexiglasgefäß gelagert, das durch eine entsprechende Öffnung im Ring mittels einer Spritzflasche mit Prüfliquidität beschickt werden kann. Steigt das Wasser über den unteren Rand der Fritte, füllt sich diese sofort. Die Tablette wird benetzt und beginnt zu quellen. Dabei hebt sich der Stempel und bewegt eine mit Dehnungsmeßstreifen (DMS) versehene starre Blattfeder, die in einer Messinghalterung verankert ist. Die DMS sind über eine Trägerfrequenzmeßbrücke (Philips PR 9307 Carrier Frequency Bridge) mit einem Schreiber (W + W Recorder 1100) verbunden, so daß die auftretenden Quellkräfte kontinuierlich aufgezeichnet und später über eine für das Gerät erstellte Eichkurve ausgewertet werden können. Die Apparatur gestattet also die Aufzeichnung kontinuierlicher Quellkraft-Zeit-Kurven bei gleichzeitiger Expansion der Formkörper unter definierten und reproduzierbaren Bedingungen.

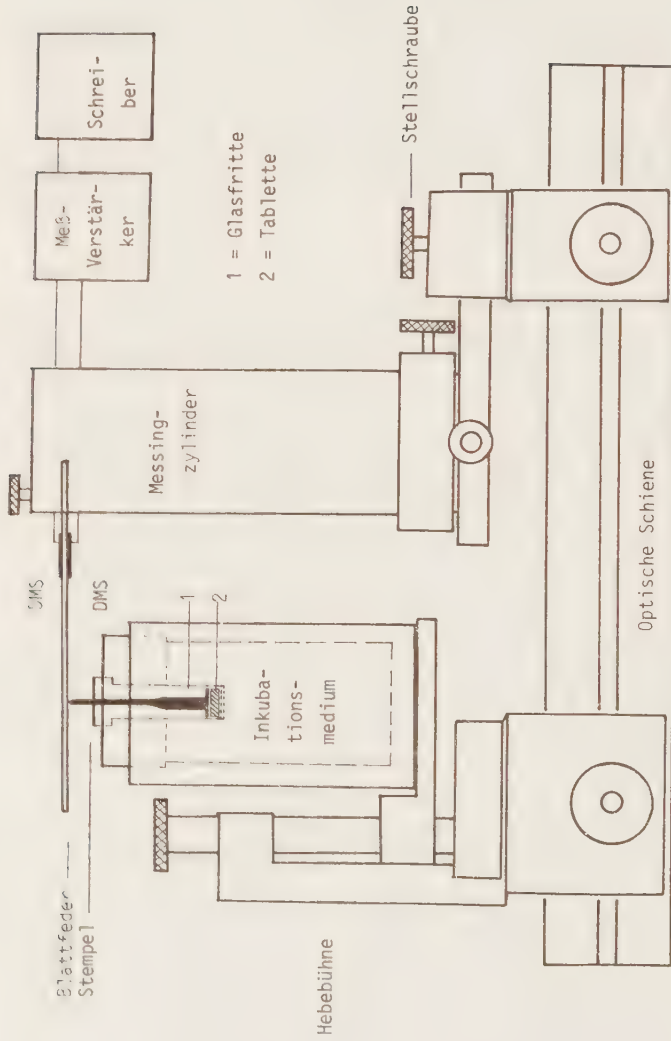


Abb. 62 Apparat zur Messung der Quellkraft von Tabletten

Die ganze Vorrichtung ist in zwei Teilen auf einer optischen Schiene angebracht. Der auf einer Hebevorrichtung fixierte Wasserbehälter ermöglicht somit ein problemloses Anfahren des Versuches.

Dabei kann man mit einer Feinstellschraube die Spitze des Stempelschaftes präzise auf die Meßpunkte an der Blattfeder führen.

4.2.2.2 Instrumentierung mit Dehnungsmeßstreifen (DMS)

Bei der DMS-Meßtechnik handelt es sich bekanntlich um ein Verfahren, bei dem durch Materialausdehnung - oder Stauchung eine Widerstandsänderung hervorgerufen wird, die über eine Wheatstone'sche Brückenschaltung meßbar wird.

Für den allgemeinen Fall gilt die Beziehung:

$$\frac{U_A}{U_E} = \frac{R_1}{R_1 + R_2} - \frac{R_4}{R_3 + R_4}$$

(Gl. 7)

$$= \frac{R_1 \cdot R_3 - R_2 \cdot R_4}{(R_1 + R_2) (R_3 + R_4)}$$

Die Querdehnung ϵ_q wird im allgemeinen zur Messung der Biegespannung jedoch nicht herangezogen; für den dargestellten Fall kann deshalb die Biegespannung durchweg nach

$$\sigma_{Bx1} = \epsilon_{x11} \cdot E \quad \text{oder} \quad \sigma_{Bx1} = \frac{M_B}{W_B} = \frac{F \cdot L_{x1}}{W_B} \quad (G1. 8)$$

bestimmt werden.

Die Vollbrückenschaltung mit DMS 1, DMS 2, DMS 3 und DMS 4 erweist sich als vorteilhaft, weil zum einen die Wärmeausdehnung des Bauteils, zum anderen überlagerte Normaldehnungen kompensiert werden.

$$\sigma_B = \frac{1}{4} \cdot \frac{\epsilon^*}{c} \cdot E \quad (G1. 9)$$

Für die Ermittlung der Kraft F gilt beim einseitigen Biegestab

$$F = \frac{\epsilon^* \cdot E \cdot W_B}{4 \cdot c \cdot L_x} \quad (G1. 10)$$

In diesem Falle handelt es sich um eine Biegebeanspruchung, die eine Anbringung der DMS auf der Blattfeder in der in Abbildung 63 dargestellten Weise erfordert. Die Schaltung erfolgt als Vollbrücke (Abbildung 64).

Die Längsdehnung der DMS unter den hier vorliegenden Bedingungen der Biegebeanspruchung ergibt sich zu

$$\epsilon_{x11} = \frac{\sigma_{x1}}{E} = \frac{M_B}{W_B \cdot E} = \frac{F \cdot L_1}{W_B \cdot E} \quad (G1. 11)$$

Die Dehnung ϵ ist die an der Stelle x_1 auftretende Maximaldehnung in Längsrichtung; sie ist positiv auf der Zugseite,

negativ auf der Druckseite. Für die Querdehnung ergibt sich die Beziehung:

$$\epsilon_{x1q} = -\mu \cdot \epsilon_{x1l} \quad (Gl. 12)$$

Erläuterung der Symbole

E	= Elastizitätsmodul
F _B	= Biegekraft
L	= Länge
M _B	= Biegemoment
R	= elektrischer Widerstand
R _{1...4}	= Widerstände der Dehnungsmeßstreifen DMS 1 bis DMS 4
U _A	= Ausgangsspannung der Wheatstone'schen Brücke
U _E	= Eingangs-Spannung der Wheatstone'schen Brücke
W _B	= Biege-Widerstandsmoment
b	= Breite
c	= Proportionalitätsfaktor (durch Justierungsmöglichkeiten in der Regel = 1)
h	= Höhe (Dicke)
m	= Querdehnzahl
ε*	= am Meßgerät angezeigter Meßwert
μ	= Poissonsche Zahl
σ _B	= Biegespannung
σ _x	= Spannung an der Stelle x
ε _{l,q,x,1...4}	= Dehnung in Längsrichtung, in Querrichtung, an der Stelle x, an den Stellen der DMS 1 bis 4.

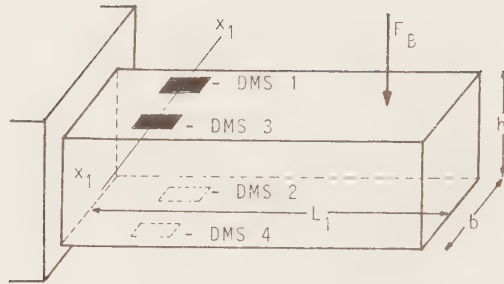


Abb. 63

Anordnung der DMS zur Messung der Biegebeanspruchung

(DMS = Dehnungsmeßstreifen, F_B = Biegekraft, b = Breite, h = Höhe, L_1 = Länge, $x_1 - x_1$ = mittlere Querachse der DMS-Gitter)

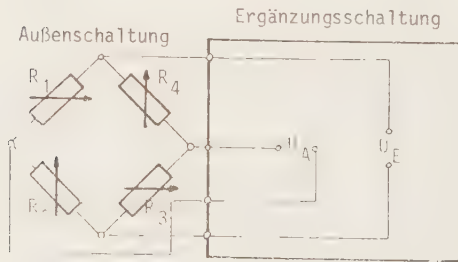


Abb. 64

Vollbrückenschaltung der DMS

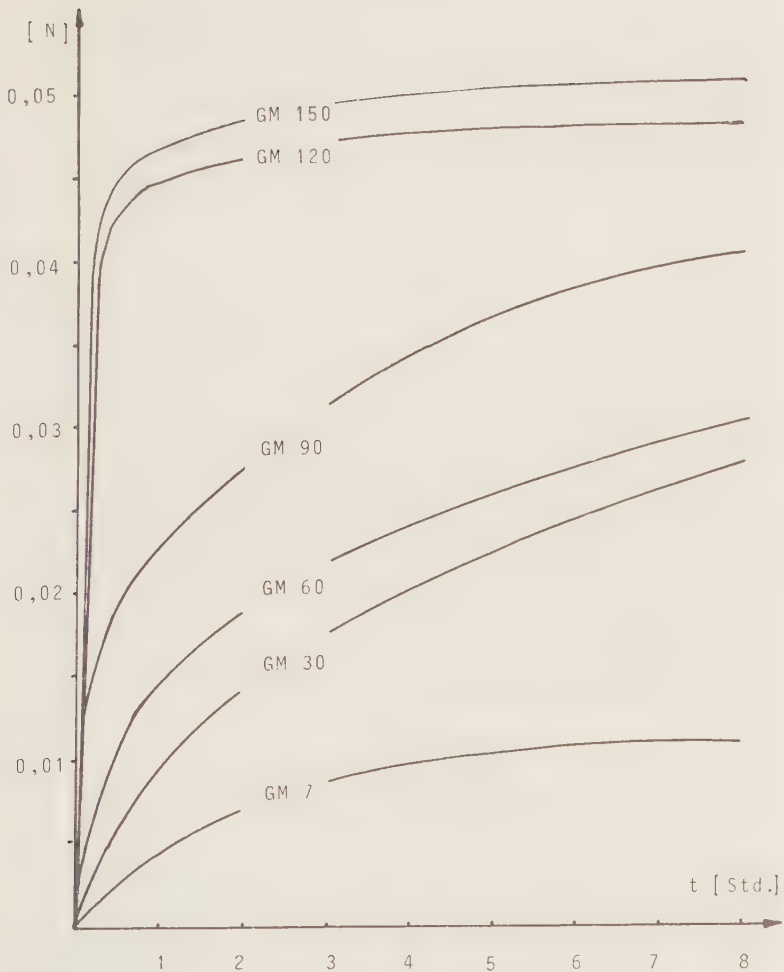


Abb. 65 Quellkraftkurven von galaktomannanhaltigen
Hydrokolloid-Matrix-Tabletten.
Tablettenauflagefläche $63,62 \text{ mm}^2$
Temperatur $293 \text{ K } (20^\circ\text{C})$

4.2.2.3 Messung der Quellkraft

Mit dieser Meßanordnung wurden von GM-Hydrokolloidmatrix-tabletten die Quellkraftkurven aufgenommen. Mit Rücksicht auf eventuell durch physiologische Verhältnisse bedingte pH-abhängige Einflüsse wurden unter den gewählten Bedingungen außer Wasser auch künstlicher Magen- und Darmsaft eingesetzt. Die Tablettenrezeptur wurde aus Abschnitt 4.2.1 übernommen. Der GM-Gehalt betrug in allen Fällen 80 %.

Es zeigte sich, daß sich durch die verschiedenen Inkubationsmedien keine deutlich erkennbaren Unterschiede in der Quellkraft ergeben. Die in Wasser erhaltenen Kurven sind in Abbildung 65 dargestellt.

Es ist klar ersichtlich, daß sich der verwendete GM-Typ in den bei der Quellung der Tabletten auftretenden Kräften, sowie dem Kraftanstieg niederschlägt. Die weniger geordneten höhermolekularen Typen zeichnen sich durch ein wesentlich stärkeres Quellverhalten in Form der Volumenerweiterung und der hierbei gemessenen Quellkräfte aus.

Diese beachtlichen Unterschiede wirken sich, wie aus dem folgenden Kapitel hervorgeht, in signifikanter Weise auf das Freisetzungsverhalten aus.

4.3 Freisetzungsverhalten von Retardtabletten auf Galaktomannan-Basis

Da die verschiedenen GM-Produkte ein unterschiedliches Quellverhalten von Hydrokolloidmatrixtabletten bewirken, galt es nun die Frage zu klären, wie sich der GM-Typ und seine Konzentration auf die Freisetzungseigenschaft auswirken und ob, bzw. welchen Einfluß unterschiedliche Preßkräfte haben.

Zu diesem Zweck wurde folgende Pulvermischung auf der instrumentierten Exakta 1 unter Verwendung von Preßwerkzeugen 9 mm, flach, Facette, mit konstanter Preßkraft (15 kN)

zu Tabletten von 250 mg Einzelgewicht komprimiert:

Ascorbinsäure	20 %
Galaktomannan	20 - 60 %
Tablettierhilfsmittel K	3 %
Aerosil®	1 %
Magnesiumstearat	1 %
Lactose	ad 100 %

4.3.1 Einfluß des GM-Typs auf das Freisetzungsverhalten

Die Freisetzungsprüfung erfolgte konduktometrisch in Anlehnung an die von NÜRNBERG (57) beschriebene Weise. Zu diesem Zweck wurden jeweils 5 Tabletten bei 37°C in 800 ml destilliertem Wasser inkubiert. Nachdem festgestellt war, daß nach der Half-Change-Methode und titrimetrischer Gehaltsbestimmung aufgestellte Freisetzungsprofile den konduktometrisch bestimmten fast entsprachen, erschien diese Methode für vergleichende Aussagen geeignet, zumal die Kurven mittels eines Schreibers kontinuierlich aufgenommen werden konnten.

Die Untersuchungen wurden unter Verwendung des offiziellen Tabletten-Zerfallstesters Erweka ZT 3, bei dem jedoch ein Röhrchen des Korbes einen durchbohrten Siebboden hatte, durchgeführt. In dieses Röhrchen wurde eine Elektrode (WTW, Typ LTA 100) so eingebracht, daß sie bei den Auf- und Abbewegungen des Korbes ständig in die Inkubationsflüssigkeit taucht und dabei ihre Lage nicht verändert. Die Elektrode wurde an ein Leitfähigkeitstestgerät (Typ WTW, Modell LF 39) angeschlossen und die Werte über einen Servogor 2 s-RE 571-Schreiber fortlaufend aufgezeichnet. Ferner wurde von wirkstofffreien Tabletten, die im übrigen aber die gleiche Zusammensetzung hatten, die Grundleitfähigkeitskurve aufgestellt. Nach deren Subtraktion von der Leit-

fähigkeitskurve der wirkstoffhaltigen Tablette erhält man die "echte" Leitfähigkeitskurve, aus der über eine Eichkurve die Freisetzungskurve ermittelt und kumulativ dargestellt wurde. Abbildung 66 zeigt das Freisetzungsverhalten von Tabletten mit 40 % GM 7, GM 30, GM 60 und GM 90. Diese Konzentration hatte sich in systematischen Versuchen für eine Retardierung über 8 Stunden als am besten geeignet erwiesen.

Das Freisetzungsverhalten von Retardpräparaten wird gerne durch die Angaben von t_{50} - und t_{90} -Werten charakterisiert (56). Darunter versteht man die erforderliche Zeitdauer, bis 50 bzw. 90 % des in der Tablette enthaltenen Wirkstoffes freigesetzt sind. Für ein zufriedenstellendes Retardpräparat fordert man, daß innerhalb der ersten zwei Stunden möglichst 50 % des Wirkstoffes freigesetzt und innerhalb von 8 Stunden mindestens 90 Prozent verfügbar sind. Zieht man diese Kriterien heran, so kann man feststellen, daß GM 90 diese Anforderungen voll erfüllt, GM 60 annähernd erreicht, während GM 30 und insbesondere GM 7 unbefriedigende Ergebnisse liefern.

Bei vergleichender Betrachtung von Quellkraftkurven und Freisetzungskurven wird der enge Zusammenhang zwischen Quellverhalten und Freisetzungsverhalten deutlich: Je stärker die anfängliche Quellung, desto größer ist die zu Beginn freigesetzte und als Initialdosis bezeichnete Wirkstoffmenge. GM 90 mit der größten Anfangsquellung zeigt bei der gegebenen Zusammensetzung eine t_{50} von 1 Stunde 20 Minuten, während sie bei GM 7 mit seiner geringen Anfangsquellung auch nach 8 Stunden nicht erreicht war.

Aus diesen Versuchen kann abgeleitet werden, daß die stärker depolymerisierten Produkte zwar auch eine gequollene Hydrokolloid-Matrix bilden, die aber so dicht ist, daß sie die Diffusionsgeschwindigkeit deutlich herabsetzt. Sie sind daher für die Retardierung weniger geeignet.

Tabletten mit GM 120 und 150 zeigen zwar bei GM-Gehalten über 60 % und einer Verpressung mit mehr als 20 kN Preß-

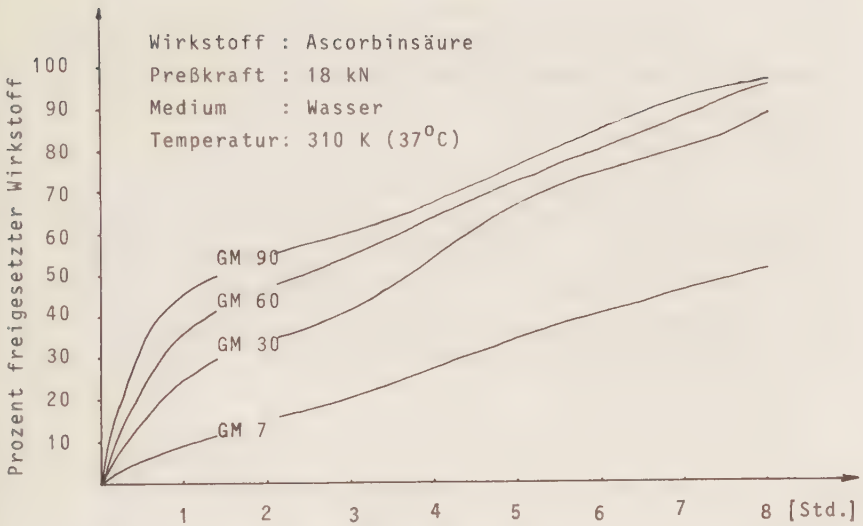


Abb. 66 Abhängigkeit des Liberationsverhaltens vom eingesetzten Galaktomannantyp.

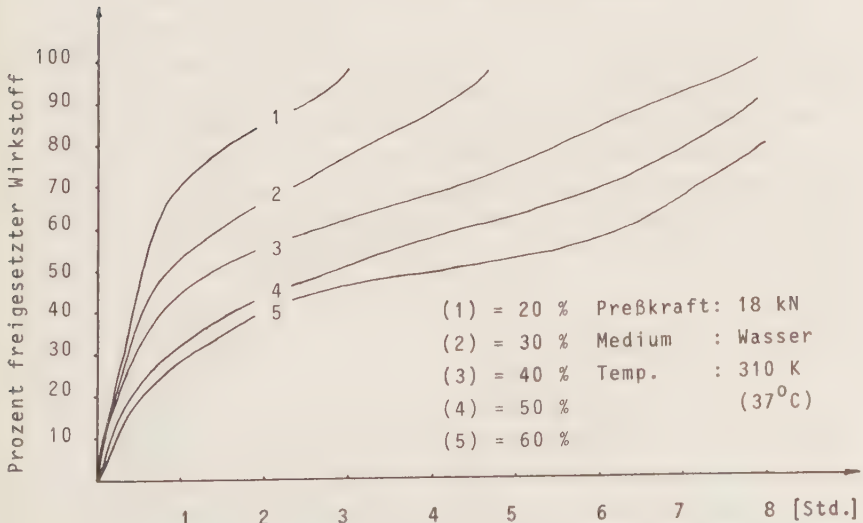


Abb. 67 Abhängigkeit des Liberationsverhaltens von der Galaktomannankonzentration am Beispiel von GM 90, Wirkstoff Ascorbinsäure.

kraft ein Retardverhalten, bei geringeren GM-Konzentrationen und niedrigeren Preßkräften bilden sie nach Inkubation keinen schwammigen Retardformkörper, sondern zerfallen, wie auch aus Fleur hergestellte Tabletten, innerhalb weniger Minuten.

Da sie außerdem, wie an anderer Stelle ausgeführt, nur geringe Bruchfestigkeiten und mangelhafte Friabilität bei Tabletten bewirken, scheiden diese hochmolekularen Produkte für einen Einsatz als Retard-Matrixbildner aus.

Insgesamt kann GM 90 als der für Retardierungszwecke am besten geeignete GM-Typ bezeichnet werden.

4.3.2 Einfluß der GM-Konzentration auf das Freisetzungsverhalten

Wie wirkt sich nun der GM-Gehalt im einzelnen auf das Freisetzungsverhalten aus? Zu diesem Zwecke wurden die Freisetzungskurven von mit 15 kN Preßkraft komprimierten Tabletten mit einem GM-Anteil von 20, 30, 40, 50 und 60 % aufgenommen. Es stellte sich - wie zu erwarten - heraus, daß mit steigendem GM-Gehalt der Retardierungseffekt steigt (Abbildung 67). Während mit einem GM-Gehalt von 20 % eine Freisetzung über knapp drei Stunden bewirkt wird, erreicht man mit einem GM-Gehalt ab 40 % eine t_{90} von mindestens 8 Stunden, so daß durch den GM-Gehalt eine Steuerung des Freisetzungsverhaltens möglich wird (Abbildung 67).

4.3.3 Abhängigkeit des Liberationsverhaltens von der angewendeten Preßkraft

Bekanntlich werden verschiedene Tablettenchargen mit unterschiedlichen Kräften verpreßt. Darüber hinaus kann es auch innerhalb einer Charge erfahrungsgemäß zu Schwankungen kommen, so daß der Einfluß der Preßkraft auf das Liberationsverhalten unbedingt geprüft werden muß. Ein geeigneter

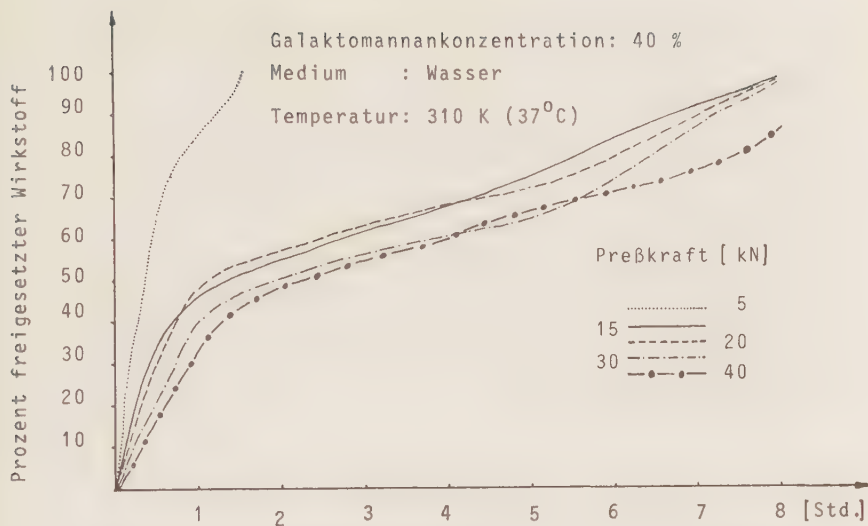


Abb. 68 Abhängigkeit des Liberationsverhaltens von der aufgewendeten Preßkraft am Beispiel GM 90, Wirkstoff Ascorbinsäure.

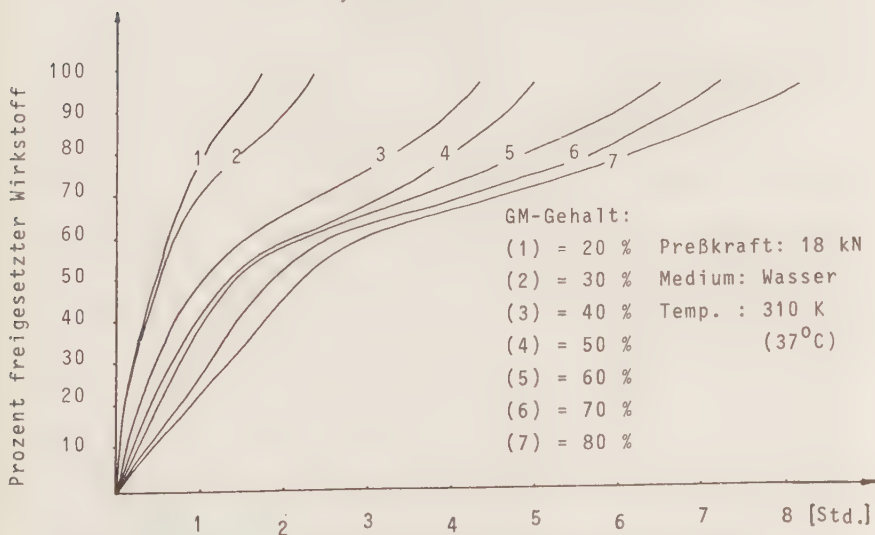


Abb. 69 Liberationsverhalten von Procainhydrochlorid aus GM 90-Hydrocolloid-Matrix-Tabletten in Abhängigkeit vom Galaktomannangehalt.

netes Retardprinzip sollte weitgehend unabhängig von möglichen Preßkraftschwankungen sein. Zur Prüfung auf eine eventuelle Abhängigkeit wurden Modelltabletten mit 40 % GM 90 und steigender Kompressionskraft von 5 bis 40 kN gepreßt. Dieser Bereich übertrifft bei weitem die in der Praxis auftretenden Schwankungen. Wie aus Abbildung 68 ersichtlich ist, waren die GM-Tabletten innerhalb tolerierbarer Grenzen (± 10 %) praktisch unabhängig von Preßkraftschwankungen. Lediglich eine mit niedrigem Druck gepreßte Tablette mit unzulänglichen Eigenschaften - Bruchfestigkeit $< 0,5$ kg, Abrieb 40 % - zeigte ein stark abweichendes Freisetzungsprofil.

4.3.4 Einfluß des anionischen oder kationischen Wirkstoffcharakters

Um das Bild über das Freisetzungsverhalten abzurunden, mußte noch die Frage geklärt werden, ob kationische Wirkstoffe in gleicher Weise verzögert freigesetzt werden können wie anionische. Zu diesem Zweck wurde in der Modellrezeptur die Ascorbinsäure durch Procainhydrochlorid ersetzt. Es zeigte sich (Abbildung 69), daß auch in diesem Falle ein guter Retardeffekt zu erzielen war, wenn auch ein größerer GM-Gehalt (80 %) dafür benötigt wurde.

Damit ist bewiesen, daß GM in gleicher Weise für die Retardierung wasserlöslicher Stoffe anionischer und kationischer Form geeignet ist. Eine allgemein gültige Aussage über einen den Retardeffekt bewirkenden GM-Gehalt kann nicht gemacht werden, da dieser von Wirkstoff zu Wirkstoff unter Berücksichtigung von Dosierung und Löslichkeit individuell bestimmt werden muß.

Bei Betrachtung der Freisetzungskurven fällt auf, daß diese nicht - wie bei anderen Retardzubereitungen - der Kinetik erster Ordnung zugeordnet werden können. Auch die mitunter für bestimmte Formulierungen nachgewiesene nullte Ordnung liegt nicht vor, so daß eine Kennzeichnung

des Liberationsverhaltens durch Bestimmung der Freisetzungsgeschwindigkeitskonstanten nicht sinnvoll erschien.

5. Zusammenfassende Betrachtung der bisherigen Ergebnisse

Stellt man nach diesen Untersuchungen die Frage nach der Eignung der Galaktomannanprodukte als Tablettierhilfsstoff, so muß diese, soweit sie die zerfallsfördernden Eigenschaften und die Möglichkeiten zur Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung aus Tabletten betrifft, insbesondere für GM 90, grundlegend bejaht werden. Auch andere wichtige Voraussetzungen, wie z.B. Keimarmut, pH-unabhängiges Quellverhalten, weitestgehende physiologische und chemische Indifferenz usw. sind gegeben.

Überschattet werden diese positiven Eigenschaften aber von einer schlechten Fließfähigkeit, die bei der Verpressung zu Tabletten zu ungenügenden s_{rel} -Werten, also einer mangelhaften Gewichtseinheitlichkeit führt und damit die ganze Anwendung von GM-Produkten als Tablettierhilfsstoff in Frage stellt. Was nützt die beste Theorie, wenn sie nicht in entsprechendem Maße in die Praxis umgesetzt werden kann?

6. Versuche zur Verbesserung des Tablettierverhaltens von GM-Substanzen durch Veränderung maschineller Gegebenheiten

Es galt nun eine Methode zu finden, galaktomannanhaltige Tabletten so herzustellen, daß die Gleichgewichtsmäßigkeit und die Dosierungsgenauigkeit den Anforderungen an die therapeutische Sicherheit genügen. Die Problemstellung lautet also: GM-haltige Pulvermischungen in ihrer Fließfähigkeit entscheidend zu verbessern.

Versuche, durch Veränderung der Zusammensetzung - z.B. durch den Einsatz höherer Fließmittelkonzentrationen - eine Verbesserung des Fließverhaltens zu erzielen, brachten praktisch keinen Fortschritt. So blieb noch die Möglichkeit, durch Veränderung der maschinellen Gegebenheiten das Problem zu lösen.

6.1 Veränderungen am Füllschuh der Exzenterpresse

Hierfür kamen bei der Exakta I insbesondere Veränderungen am Füllschuh in Frage. Bei den Preßversuchen auf der Exzentermaschine war nämlich immer wieder aufgefallen, daß sich die Pulvermischung im Füllschuh staute. Infolgedessen kam es zu einer ungenügenden Matrizenfüllung und damit zu unterschiedlichen Tablettengewichten und erheblichen Preßkraftschwankungen. Dies führte dazu, daß die Tabletten für die vorher beschriebenen Retardversuche manuell verpreßt werden mußten, um die geforderten definierten Preßkraftbedingungen und gleiche Tablettengewichte zu erhalten. Dabei wurde die Pulvermischung mit einem breiten Spatel über die Matrizenbohrung geführt und es zeigte sich, daß bei dünnerer Schichtführung eine gleichmäßigere Füllung der Matrize erfolgte.

Da beim vorhandenen Füllschuh neben einer "Füllschichthöhe" von 16 mm durch eine Verjüngung des Einfüllstutzens von 37 mm auf 23 mm lichte Weite für schlecht fließfähige

Preßmassen recht ungünstige Verhältnisse vorlagen, warf sich die Frage auf, ob durch gezielte Veränderungen am Füllschuh ein besseres Tablettierverhalten erreicht werden könnte.

Es wurde deshalb ein Füllschuh konstruiert, bei dem der Füllstutzen mit einer gleichbleibenden, größeren lichten Weite von 47 mm in einen mit 12 mm Höhe flacher gehaltenen Basisteil mündet. Gleichzeitig wurde ein schräges Bodenblech eingesetzt, so daß die Pulversäule nicht direkt auf die ganze Matrizenfläche trifft und ein gewisser Streueffekt erzielt wird. Abbildung 70 zeigt den neu konstruierten Füllschuh neben dem herkömmlichen Modell.

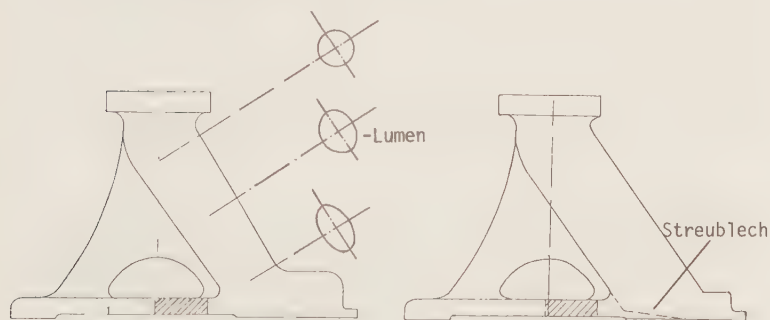


Abb. 70 Links : Alter Füllschuh
Rechts: Neuer Füllschuh

Mit Hilfe dieser Sonderausführung des Füllschuhes gelang es, die Gewichtseinheitlichkeit wesentlich zu verbessern. Tabelle 16 enthält die s_{rel} -Werte, die bei der Verpressung der ascorbinsäurehaltigen Retardtabletten-Standardrezeptur mit wechselnden GM-Gehalten in Abhängigkeit vom verwendeten Füllschuh bei 30 Hub/min ermittelt wurden.

Tabelle 16

% GM 90	$s_{rel} (\%)$	$s_{rel} (\%)$
	Normal-Füllschuh	Spezial-Füllschuh
20	2,401	0,912
30	3,942	1,414
40	4,712	1,932
50	5,996	2,441
60	6,433	2,978

6.2 Preßversuche auf einer Rotationsschnellläufermaschine

Nachdem die grundsätzliche und vorteilhafte Einsatzmöglichkeit von Rotationsschnellläufermaschinen bei der Verpressung von cellulosehaltigen Modellmischungen experimentell nachgewiesen werden konnte (257), interessierte die Frage, ob auch die schlechtfließenden galaktomannanhaltigen Preßmassen mit Erfolg auf derartigen Maschinen verarbeitet werden können. Selbstverständlich muß dabei berücksichtigt werden, daß moderne Rotationsschnellläuferpressen mit einer maximalen Tourenzahl des Matrizentisches von 100 UpM arbeiten. Es wäre daher nicht verwunderlich, wenn derart problematische Preßmassen zu einer schlechten Gewichtseinheitlichkeit bei einem Tablettenausstoß von rund 250 000 Stück pro Stunde führten.

Es wurde folgende Rezeptur verpreßt:

Ascorbinsäure krist. Merck	100	mg
GM 90/GM 60 (im Verhältnis 3 + 5)	78	mg
Tablettierhilfsmittel "K" Merck	21,6	mg
Aerosil®	4,3	mg
Maisstärke	12,0	mg
Magnesiumstearat	3,6	mg
	— — —	
	220,0	mg

Dabei wurde eine Versuchsreihe unter Verwendung von GM-Handelsprodukt und eine mit GM-Wirbelschichtgranulat (WSG) durchgeführt. Für die Agglomeration in einem Wirbelschicht-Sprühgranulator (Aeromatic, Typ STREA-1) wurde eine 0,5 proz. GM-Lösung in Wasser verwendet.

Zur Bereitung der Mischungen wurde ein 5 kg Lödige-Labor-mischer benutzt.

Die Verpressung der beiden Modellmischungen erfolgte auf einer FETTE PERFECTA 2000 mit Fill-o-matic Füllschuh unter Verwendung von 7 mm-Stempeln rund, stark hohl. Das Nachfließen der Preßmassen im Fülltrichter wurde durch eine integrierte Füllspinne verbessert. Um eine Vorkompaktierung und die damit verbundene partielle Entlüftung des Preßgutes zu ermöglichen, besitzt diese moderne Serien-Maschine eine Vordruckstation. Abbildung 70 zeigt den Matrizentisch.

Das Modell P 2000 besitzt eine serienmäßig eingebaute Preßkraftmeßeinrichtung, bei der Dehnungsmeßstreifen (DMS) in der Maschine angebracht sind und über eine Anzeige und eine entsprechende Schaltung die Preßkraft eingestellt werden kann. Für die beschriebenen Versuche wurden die DMS-Signale zusätzlich über einen Verstärker auf einen Oszillographen und einen Schreiber übertragen, so daß der Preßkraftverlauf sichtbar gemacht und registriert werden konnte. Abbildung 71 zeigt die Meßanordnung.

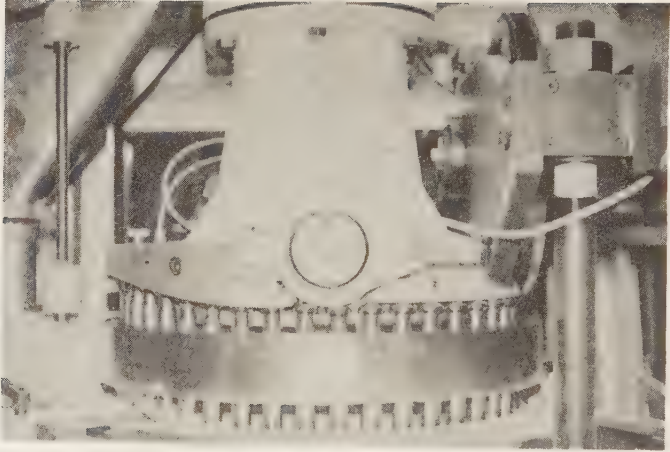


Abb. 70 Blick auf den Matrizentisch der Perfecta 2000.
- Links Fülltrichter und Fill-o-matic, Mitte
vorn die Vordruckrolle, rechts oben die Haupt-
druckrolle.

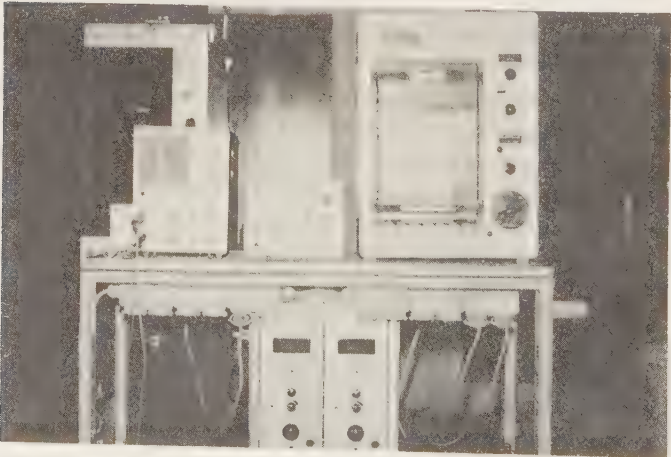


Abb. 71 Meßanordnung

Die Verpressung wurde mit drei verschiedenen Geschwindigkeiten des Matrizentisches (30, 60, 100 UpM) und des Rührflügels (35, 67 und 105 UpM) in verschiedenen Kombinationen durchgeführt. Abbildung 72 zeigt das Kompressionsbild bei 60 UpM des Matrizentisches und 35 UpM des Rührflügels sowie einem Vordruck von 100 N.

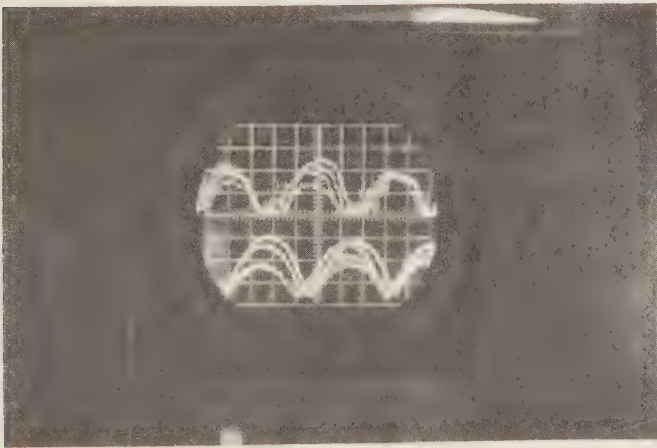


Abb. 72 Kompressionsverlauf und Preßkraftschwankungen im Oszillogramm - oben Vordruck, unten Hauptdruck

Um einen Eindruck vom zeitlichen Ablauf einer Kompression bei verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten des Matrizentisches zu vermitteln, sei festgestellt, daß von einem Druckmaximum zum nächsten bei einer Tourenzahl von 30 UpM nur 46,5 msec und bei 100 UpM nur 13,95 msec vergehen.

Die Ergebnisse in Form der Kennzahlen des Ausgangsmaterials und der Komprimate sind unter Berücksichtigung der Maschinenparameter in Tabelle 17 und 18 zusammengefaßt.

Tabelle 17 Darstellung der bei der Verpressung der GM-haltigen Pulvermischungen ermittelten Daten

	*A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
Chargennummer	35	37	38	39	41	42	47	49	50	54	52	51	53
Matrizendrehzahl UpM	30	30	30	30	30	30	60	60	60	60	60	60	60
Rührflügeldrehzahl UpM	35	35	35	67	67	67	35	35	35	67	67	67	105
Vordruck kp/Stempelfläche	0	20	100	0	20	100	0	20	100	0	20	100	20
Mittel der maximalen Preßkräfte [Mp]	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Bruchfestigkeit kg (ERWEKA)	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,2	0,7	0,7	1,1	0,8	0,9	0,9	0,9
Friabilität [%]	3,63	2,94	2,61	3,42	2,85	2,21	9,38	7,13	4,69	7,72	6,0	4,36	5,48
Relative Standardabweichung [%]	1,1	1,33	1,21	1,14	0,95	1,14	2,43	2,71	3,1	1,93	2,16	2,89	2,8
Tabl.-Temperatur beim Ausstoß [°C]**	36	36	36	32	32	32	37	37	37	37	37	37	37
Freisetzung t ₅₀ [Std.]	2,5	2,4	2,3	1,9	2,2	2,3	2,2	2,4	2,2	2,2	2,4	2,2	2,2
Freisetzung t ₉₀ [Std.]	7,1	7,1	7,1	7,5	6,8	7,33	7,5	7,2	7,5	7,4	7,3	7,2	7,1
Böschungswinkel[°]	42,7	gültig für alle Chargen											
Schüttgewicht [g/ml]	0,53	gültig für alle Chargen											
Schüttvolumen [ml/g]	1,88	gültig für alle Chargen											
Stampfgewicht [g/ml]	0,65	gültig für alle Chargen											
Stampfvolumen [ml/g]	1,52	gültig für alle Chargen											

* Vergleichbare Chargen zu Tabelle 18, ** gemessen im Auffanggefäß

Tabelle 18 Darstellung der bei der Verpressung einer GM-WSG-enthaltenden Mischung ermittelten Daten

Chargennummer	*A	C	D	F	G	I	J	L	M	N	O	P
Matrizendrehzahl UpM	63	65	66	68	69	71	72	74	80	79	77	78
Rührflügeldrehzahl UpM	30	30	30	30	60	60	60	60	60	60	100	100
Vordruck kp/Stempelfläche	35	35	67	67	35	35	67	67	105	105	105	105
Mittel der maximalen Preßkräfte [Mp]	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100	0	100
Bruchfestigkeit [kg] (ERWEKA)	0,45	0,45	0,55	0,49	0,3	0,3	0,3	0,33	0,49	0,49	0,17	0,15
Friabilität [%]	2,9	3,2	3,2	2,9	0,8	1,7	1,9	2,4	2,6	2,9	0,5	0,5
Relative Standardabweichung [%]	0,38	0,29	0,18	0,3	0,6	0,57	0,72	0,49	0,4	0,45	20,2	21,65
Relative Standardabweichung [%]	2,18	2,25	1,74	1,7	2,52	2,3	3,02	2,98	3,66	4,46	4,45	12,23
Tabl.-Temperatur beim Ausstoß [°C]**	37	37	37	38	37	37	37	37	39	35	33	30
Freisetzung t_{50} [Std.]	0,3	0,6	0,5	0,6	0,6	0,3	0,6	0,6	0,6	0,6	0,9	0,6
Freisetzung t_{90} [Std.]	1,5	1,8	1,8	1,6	1,8	1,4	1,5	1,5	1,4	1,5	1,7	1,5
Böschungswinkel [°]	50,7	gültig für alle Chargen										
Schüttgewicht [g/ml]	0,42	gültig für alle Chargen										
Schüttvolumen [ml/g]	2,34	gültig für alle Chargen										
Stampfgewicht [g/ml]	0,52	gültig für alle Chargen										
Stampfvolumen [ml/g]	1,9	gültig für alle Chargen										

* Vergleichbare Chargen zu Tabelle 17, ** gemessen im Auffanggefäß

Es zeigte sich, daß die mit GM-Wirbelschichtgranulat hergestellten Tabletten denen aus einfacher Pulvermischung hinsichtlich ihrer mechanischen Festigkeit überlegen sind. Eine Beeinflussung dieser Werte durch den beim Pressen angewandten Vordruck ist insbesondere beim Abrieb und hier bei den verpreßten Pulvermischungen zu erkennen. Zwar ist auch bei der Komprimierung der Wirbelschichtgranulat-Mischung diese Tendenz zu erkennen, doch tritt diese hier wegen der ohnehin schon sehr guten Abriebwerte nicht so deutlich in Erscheinung. Allerdings ist GM-Wirbelschichtgranulat für die Verwendung als Retardgrundlage nicht geeignet, da derartige Tabletten infolge der mehr oder weniger isoliert in "Nestern" vorliegenden größeren GM-Partikel keine gleichmäßige Hydrokolloidmatrix ausbilden, sondern zerfallen.

Die relative Standardabweichung bewegt sich bei Tourenzahlen bis 30 UpM im vertretbaren Bereich um 1 % und es kann gesagt werden, daß die beschriebene Maschine in der Lage ist, auch Problemmischungen zu verpressen. Eine voll befriedigende Lösung des Tablettierproblems bei GM-haltigen Mischungen war damit aber noch nicht gefunden, so daß nach weiteren Lösungsmöglichkeiten gesucht werden mußte.

7. Entwicklung eines gut tablettierfähigen Galaktomannanproduktes

Nach den bisherigen Ergebnissen der Versuche zur Verbesserung des Tablettierverhaltens von GM-haltigen Mischungen blieb nur noch die Möglichkeit, das GM-Produkt selbst zu verändern.

Bekanntlich üben Form und Größe der Einzelpartikel eines Haufwerkes einen bedeutenden Einfluß auf das Fließverhalten aus. Diesem Aspekt wurde durch die Bitte an den Hersteller Rechnung getragen, neben den seit langem bekannten feingepulverten Lebensmittelqualitäten auch eine Tablettierqualität mit gröberer Körnung herzustellen.

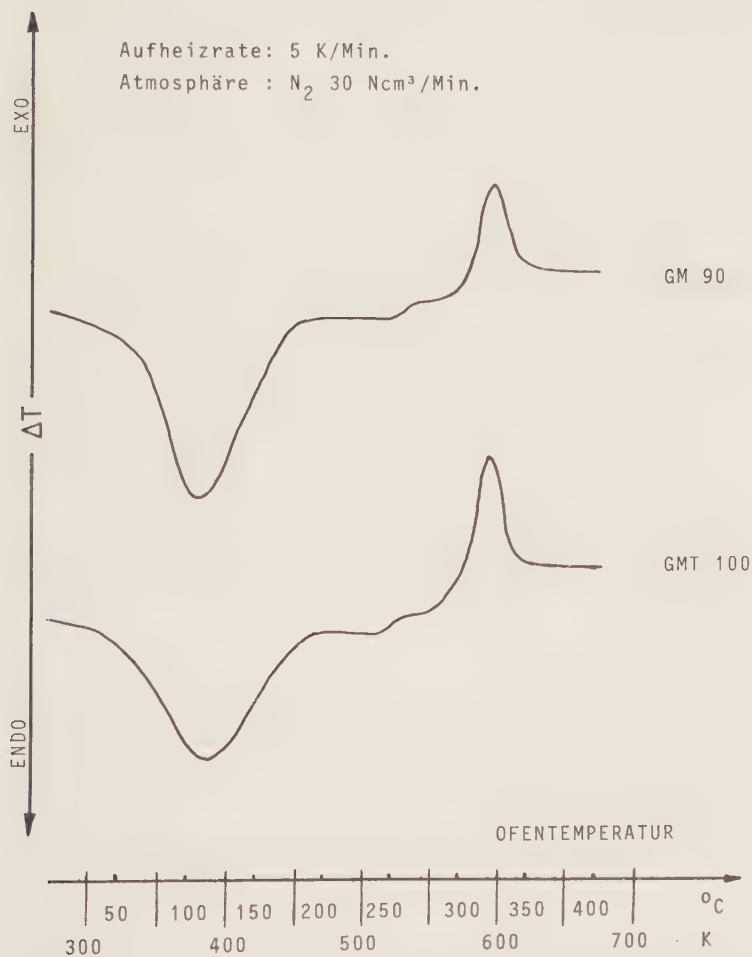


Abb. 73 Vergleichende Differentialthermoanalyse von GM 90 und GMT 100.

Da von den untersuchten GM-Typen das Produkt GM 90 die besten Eigenschaften als Tablettierhilfsstoff aufwies, war es wünschenswert, speziell diesen Typ entsprechend zu verändern.

Das neue Produkt GMT 100 war von seiner Grundstruktur her, dies zeigen die DTA-Kurve (Abbildung 73) und der Kristallinitätsindex von 0,18, mit dem ursprünglichen GM 90 identisch. Die weiteren wichtigen Kennzahlen sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19 Kennzahlen des neuen GM-Produktes GMT 100

Böschungswinkel α	39,3 ⁰
Gleichmäßigkeitskoeffizient η	3,75
Korngrößenwert d'	0,16 mm
Schüttgewicht	0,608 g/ml
Stampfgewicht	0,660 g/ml
Kristallinitätsindex	0,18
Keimzahl	0
Quellfaktor Q_F	8,3
Viskosität η_{250} bei 298 K	
2 proz. Lösung	351 mPa·s

7.1 Einfluß auf die relative Standardabweichung

Vergleichende Untersuchungen mit GM 90 erbrachten bei einer GM-Retard-Pulvermischung mit einem Gehalt von 40 % GM die enorme Verbesserung des Gleichmäßigkeitskoeffizienten des Haufwerkes von $n = 0,57$ (GM 90) auf $n = 2,32$ (GMT 100).

Wie erwartet, resultierte bei Preßversuchen auf der Exzentermaschine FETTE E 1 mit der Modellrezeptur für s_{rel} -Bestimmungen und den dort beschriebenen Bedingungen (3.1.2.1)

eine gute Gewichtsgleichmäßigkeit der erhaltenen Preßlinge. Auch die Bruchfestigkeitswerte und das Abriebverhalten entsprachen den Anforderungen an eine gute Tablette (Tabelle 20).

Tabelle 20

% GM-Gehalt	s_{rel}		Bruchfestigkeit		Friabilität	
	GMT 100	GM 90	GMT 100	GM 90	GMT 100	GM 90
0	0,762	0,762	4,5	4,5	0,15	0,15
10	0,766	0,781	3,1	3,4	0,15	0,15
20	0,741	0,988	3,1	3,1	0,51	0,53
30	0,722	1,421	3,0	3,1	0,74	0,77
40	0,701	2,014	2,2	2,1	0,9	0,9
50	0,681	2,441	2,0	2,1	1,1	1,6
60	0,688	2,998	1,5	1,0	1,8	2,4

Betrachtet man die erhaltenen Werte, so kann gesagt werden, daß die mit GMT 100 hergestellten Tabletten in den wichtigen Kennzahlen s_{rel} , Bruchfestigkeit und Abrieb gute Ergebnisse zeigen und in Bezug auf die Gewichtseinheitlichkeit den mit GM-Typen in Lebensmittelqualität hergestellten Tabletten überlegen sind.

7.2 Bestimmung der Einzeldosierungsgenauigkeit

Noch wichtiger als die relative Standardabweichung ist für die Beurteilung eines Arzneimittels nach heutiger Auffassung die Bestimmung der content uniformity oder Einzeldosierungsgenauigkeit. Diese wurde an den Ascorbinsäure-Modellretardtabletten (s. 7.3) mit einem Gehalt an GMT 100 von 40 % mittels jodometrischer Titration nach DAB 7/8 durchgeführt und ergab bei 20 untersuchten Tabletten einen Streubereich von 97,1 bis 104,3 % innerhalb der geforderten Toleranzen (216).

Es war also gelungen, das Problem der Gleichmäßigkeit von Gewicht und Gehalt durch die Schaffung eines neuen Galaktomannan-Produktes zu lösen.

7.3 Verpreßbarkeit auf Rotationsschnellläufern

Noch bevor Freisetungsverhalten oder Sprengmittelwirkung von GMT 100 enthaltenden Tabletten geprüft werden konnte, ergab sich die günstige Gelegenheit, das Preßverhalten auf einem Rotationsschnellläufer des Maschinentyps Perfecta 1000 der Firma Fette in großtechnischem Maßstab zu prüfen.

Folgende Rezeptur wurde im 50 kg-Ansatz verpreßt:

Ascorbinsäure gepulvert	20,0 %
GMT 100	40,0 %
Lactosepulver	28,0 %
Tablettierhilfsmittel "K"	5,0 %
Kartoffelstärke	5,0 %
Aerosil®	1,0 %
Magnesiumstearat	1,0 %

Diese Rezeptur mußte sich an den in einem Hochschulinstitut verfügbaren Vorräten orientieren. So ist auch zu erklären, daß Ascorbinsäure und Lactose in gepulverter statt kristalliner Form eingesetzt wurden, obwohl dadurch das Fließverhalten der Mischung beeinträchtigt wird. Ein weiterer Nachteil lag darin, daß die Rezeptur bereits 3 Tage vor Versuchsbeginn außer Haus gemischt (Lödige-Mischer, 50 kg Fassungsvermögen, langsame Tourenzahl) und mit dem Auto über 600 km transportiert werden mußte. Folglich war vor Ort eine Auflockerung des Preßmaterials notwendig.

Durch alle diese Faktoren konnte eher eine negative Beeinflussung des Preßverhaltens und der Tablettenfestigkeit erwartet werden, was durch Kennzahlen wie den Böschungswinkel von 51° und die Gleichmäßigkeitszahl $n = 1,45$ bestätigt wurde. Das Schüttgewicht betrug $0,564 \text{ g/ml}$. Die relative Luftfeuchtigkeit in den Versuchsräumen betrug bei 294 K (21°C) $38,4 \%$.

Die Rundläuferpresse FETTE P 1000 (33 Stempelstationen, maximale Preßkraft 80 kN , Maximalwert für die Dauerbelastung 28 kN) ist mit einer Fill-o-matic-Einrichtung ausgestattet, die eine Verbesserung der Matrizenfüllung bewirkt. Auf diese Einrichtung soll aber nicht näher eingegangen werden, da sie Gegenstand anderer Arbeiten ist (203). Die beschriebene Rezeptur wurde unter Variation der Drehzahlen von Matrizen-tisch und Fill-o-matic bei einer durchschnittlichen Preßkraft von 20 kN zu 250 mg schweren Tabletten verpreßt (Preßwerkzeuge 9 mm , stark hohl). Die Ergebnisse sind in Tabelle 21 zusammengefaßt.

Es ist zu erkennen, daß die Tablettenkennzahlen durch Drehzahl von Matrizen-tisch und Fill-o-matic bzw. durch die Kombination dieser beiden Parameter beeinflußt werden.

Tabelle 21 Zusammenfassung der Ergebnisse

Drehzahl des Matrizentisches	Drehzahl der Fill-o-matic	s_{rel} [%]	Abrieb [%]	Bruchfestig- keit [kg]
20	60	0,667	0,13	4,5
20	90	0,707	0,13	6,5
30	90	0,620	0,18	4,2
40	60	0,633	0,09	4,5
40	90	0,904	0,20	4,7
60	90	0,750	0,17	3,7

Diese auf einer Rotationsschnellläuferpresse erhaltenen und in allen Fällen guten Werte hinsichtlich Bruchfestigkeit, Abrieb und s_{rel} bestätigen die Eignung von GMT 100 für Tablettierzwecke und beweisen, daß auch ein Einsatz im industriellen Maßstab möglich ist.

7.4 Freisetungsverhalten

Die auf der P 1000 gepreßten Ascorbinsäure-Retardtabletten mit 40 % GMT 100 wurden der bereits beschriebenen konduktometrischen Freisetzungsprüfung unterzogen. Doch die erhaltenen Komprimat zerfielen überraschenderweise innerhalb einer halben Stunde, ohne daß vorher eine stabile Hydrokolloid-Matrix ausgebildet wurde.

Da jedoch ein reiner GMT 100-Formkörper stets eine gute Hydrokolloid-Matrix ausbildete, konnte vermutet werden, daß diese Matrix-Bildung durch einen der anderen in der Tablette vorhandenen Stoffe beeinflusst wird. Im Ausschlußverfahren konnte Lactose als die störende Komponente iden-

tifiziert werden. Von Bedeutung erscheint auch die Tatsache, daß mit einer sehr einfachen Grundrezeptur - GMT 100 X %, Wirkstoff X %, Tablettierhilfsmittel K 3 %, Aerosil[®] und Magnesiumstearat je 1 % - gute Retardformkörper erhalten werden. Diese wurde auch für die folgenden Freisetzungsversuche verwendet. Für Procainhydrochlorid-Retard-tabletten erwies sich die Zusammensetzung

Procain-HCl	50 mg
GMT 100	200 mg
Aerosil [®]	2,5 mg
Magnesiumstearat	2,5 mg
Tablettierhilfsmittel "K"	7,5 mg

mit einer t_{50} von 50 Minuten und einer t_{90} von 7 3/4 Stunden als optimal. Auch die Druckunabhängigkeit konnte in Analogie zu den vorhergehenden Retardversuchen festgestellt werden. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 74 dargestellt.

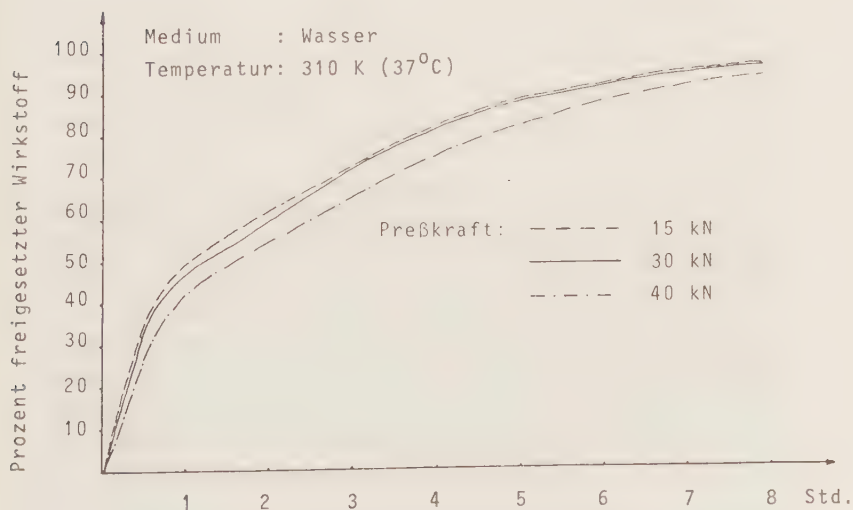


Abb. 74 Liberationsverhalten von Procainhydrochlorid aus GMT 100-Hydrocolloid-Matrix-Tabletten unter Berücksichtigung der Preßkraft.

7.5 Zerfallsfördernde Wirkung

Nachdem die gute Retardierungswirkung unter bestimmten Voraussetzungen nachgewiesen wurde, sollte aufgrund der Beobachtungen mit lactosehaltigen Rezepturen die Eignung dieses neuen Polymerhilfsstoffes als Tabletzensprengmittel untersucht werden. Die Prüfung auf die zerfallsfördernde Wirkung erfolgte mit Sulfonamid-Tabletten analog den unter 4.1 beschriebenen Versuchen, jedoch mit einem Sprengmittelgehalt von nur 2 %. In gleicher Weise wurden zum Vergleich Maisstärke, Carboxymethylstärke (CMS) und Kollidon CL[®] getestet. Es ergaben sich mit dem Erweka-Zerfallstester ZT 3 bei 310 K (37°C) in Wasser die in Tabelle 22 dargestellten Zerfallszeiten.

Tabelle 22

Produkt	Zerfallszeit
Maisstärke	44 Minuten
GMT 100	1 Minute 9 Sekunden
CMS	1 Minute 3 Sekunden
Kollidon CL [®]	59 Sekunden

Bei einem Einsatz von 5 % GMT 100 zerfielen die Tabletten innerhalb von 45 Sekunden (s. Tabelle 23). Dieses GM-Produkt hat also ausgezeichnete zerfallsfördernde Eigenschaften und kann unter die besten bekannten Sprengmittel wie Carboxymethylstärke und Kollidon CL[®] (wasserunlösliches quervernetztes PVP), die sich bekanntlich durch eine hohe Effektivität bei erstrebenswert niedriger Dosierung (ca. 2 %) auszeichnen, eingereiht werden. Das neue Produkt ist inzwischen als Meyprogat T 100[®] im Handel erhältlich.

Tabelle 23 Zerfallszeiten von Sulfadiazintabletten in
Abhängigkeit vom verwendeten Sprengmittel
bei einem Gehalt von 5 %.

Produkt	Zerfallszeit
Maisstärke	29 Min.
GMT 100	45 Sek.
CMS	45 Sek.
Kollidon CL [®]	39 Sek.

8. Verfahren zur Verbesserung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Nitrofurantoin-Tabletten

In jüngster Zeit stehen immer häufiger Tablettenzubereitungen des harnwegspezifischen Therapeutikums Nitrofurantoin (NF) im Blickpunkt der galenischen Forschung (204, 205, 206, 207, 208) und auch der Kritik. Erst vor kurzem wurde vom Deutschen Arzneiprüfungsinstitut in München berichtet, daß bei der chemisch-analytischen und galenischen Untersuchung von 16 handelsüblichen Nitrofurantoin-Zubereitungen zwar praktisch alle Proben den Anforderungen an Gewichtsabweichung, Zerfallbarkeit, Reinheit, Wirkstoffgehalt und Einzeldosierungsgenauigkeit genügten, jedoch erhebliche Unterschiede im Auflösungsverhalten festzustellen waren. Die Freisetzungsraten schwankten von 42,1 bis 98,5 % gelösten Wirkstoffes innerhalb einer Stunde bei den Normalpräparaten und 15,9 bis 81,7 % bei den Retard-Zubereitungen (209). Von den Verfassern werden die einzelnen Hersteller aufgefordert, diese Untersuchungsergebnisse zum Anlaß zu nehmen, ihre Produkte in galenischer Hinsicht zu über-

arbeiten und die therapeutische Wirksamkeit durch in-vitro-in-vivo-Korrelationen sicherzustellen.

Ein hochaktuelles Thema also und eine Herausforderung zu prüfen, ob mit Hilfe des vielseitigen Hilfsstoffes Galaktomannan einer galenischen Lösung dieses Problems näher gekommen werden kann.

8.1 Eigenschaften von Nitrofurantoin und seinen Zubereitungen

Nitrofurantoin (Abb. 75) ist der Hauptvertreter der Nitro-

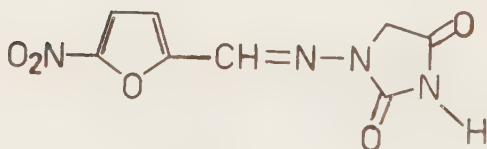


Abb. 75 1-(5-Nitro-2-furfurylidenamino)-imidazolidindion-(2.4); (Nitrofurantoin)

furane. Sein Wirkungsspektrum erfaßt die meisten Erreger von Harnwegsinfektionen; Pseudomonas und ein Teil der Proteus-Stämme sind resistent.

Der Wirkungstyp ist bakteriostatisch bis bakterizid und die Resistenzsituation noch günstig. Kreuzresistenzen mit anderen Stoffen bestehen nicht. Nach oraler Gabe erfolgt eine weitgehende und schnelle Resorption, an die sich eine ebenso rasche Elimination durch die Nieren anschließt (210). Etwa 40 % der verabreichten Dosis erscheinen unverändert im Urin (211). Die biologische Halbwertszeit beträgt nur ca. 20 Minuten, verlängert sich aber während

der Schwangerschaft auf ca. 70 Minuten (212,213). Die tubuläre Rückresorption von Nitrofurantoin ist vom herrschenden pH abhängig und beträgt bei pH 5,3 ca. 80 % und bei pH 7,5 ca. 35 % (214). Die Anwendung erstreckt sich vor allem auf die Langzeittherapie bzw. Rezidivprophylaxe bei chronischen Verlaufsformen von Harnwegsinfektionen. Eine Wirksamkeit gegen Pilze ist nicht vorhanden (211). Die Dosierung beträgt 4 x täglich 50 - 150 mg NF (215, 216). Da bei diesen Dosen ein Übertritt in die Muttermilch unwahrscheinlich ist (217,218), kann NF nach den bisherigen Erkenntnissen auch von stillenden Müttern, ohne Furcht, daß das Kind nachteilig beeinflußt wird, eingenommen werden. Breit ist das Spektrum der Nebenwirkungen, wobei allerdings die Dosis eine große Rolle spielt (219). So wird von allergischen Reaktionen (220), Lungenödem (221,222, 223,224), Megaloblastischer Anaemie (225), haemolytischer Anaemie (226), Agranulocytose (227), Hepatitis (228,229, 230), Nephritis (231) und Polyneuropathien (232) infolge von Behandlungen mit NF berichtet.

Für den Galeniker bedeutsam sind jedoch vor allem die häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Anorexie und Nausea, die zumeist, wie die Resorptions- und Ausscheidungsrate, von der Partikelgröße abhängig sind (233,234,235,236). Hier besteht die Möglichkeit mit technologischen Mitteln einzugreifen und für Abhilfe zu sorgen. Es muß dabei vorausgeschickt werden, daß die rektale Applikation eine Urinausscheidung von nur 0,52 % gegenüber einer oralen Applikation mit 30 % Ausscheidungsrate erbrachte. Auch von intramuskulärer und intravenöser Applikation wird berichtet (237).

Diese Anwendungsform ist jedoch für eine ambulante Behandlung sehr umständlich und - je nach Dosierung - mit den skizzierten Nebenwirkungen verbunden.

Folglich ist es erstrebenswert, eine orale Darreichungsform zu entwickeln, die zum einen eine optimale biologische Verfügbarkeit - verbunden mit einer länger anhaltenden Wirkung - gewährleistet, zum anderen sich aber durch

eine gute Verträglichkeit auszeichnet.

VÜMEL und SPRINGLER (238) haben die Ausscheidung von Nitrofurantoin nach Anwendung von Tabletten, Saft und Infusionen untersucht. Nach oraler Gabe von 100 mg Wirkstoff auf nüchternen Magen wurden während der ersten zwei Stunden Spitzenkonzentrationen gemessen (250 µg/ml), die dann im Verlauf von 8 Stunden auf 4 µg/ml absanken. Es wurde festgestellt, daß u n a b h ä n g i g von den Urinmengen in diesen 8 Stunden 40 % der oralen Dosis unverändert ausgeschieden wurden. Bei vollem Magen zeigte sich nur eine sehr geringfügige Verzögerung der Resorption und damit der Elimination. Die Resorptionsquote war jedoch nicht verringert, da sich die Gesamtausscheidung sogar auf 43,5 % in 8 Stunden belief. Bei der Gabe von Saft wurden innerhalb 8 Stunden rund 44 % im Urin nachgewiesen. Nitrofurantoin in Dauertropfinfusionen wird schneller eliminiert. Die Gesamtausscheidung ist mit 45,5 % jedoch praktisch identisch mit derjenigen nach oralen Darreichungsformen. Es wird daraus geschlossen, daß die enterale Resorption nahezu vollständig ist. Die bei der renalen Ausscheidung nicht mehr nachweisbaren 50 - 60 % der oralen oder parenteralen Wirkstoffdosis unterliegen somit dem stoffwechselbedingten Abbau. Zur Zeit wird Nitrofurantoin zur V e r b e s s e r u n g d e r V e r - t r ä g l i c h k e i t in makrokristalliner Form als Retard-Arzneimittel verwendet. Die biologische Verfügbarkeit ist aber bei Präparaten mit makrokristallinem NF, wie GRÜNING (204,205,206,207) feststellte, mit im Mittel 31,07 % der applizierten Dosis deutlich vermindert. Dabei wird in Übereinstimmung mit den Angaben anderer Autoren (242,243, 244) als biologische Verfügbarkeit von Nitrofurantoin-Arzneiformen die Menge Arzneistoff in Prozent angegeben, die nach peroraler Applikation einer Arzneiform im Harn nachgewiesen werden kann.

Die Tatsache, daß die Nitrofurantoin-Resorption in großem Maße von der Kristallgröße abhängt, wurde bei Versuchen an Hunden festgestellt (233). Beim Menschen wurde die Abhängigkeit der Gesamtausscheidung und des Zeitpunkts der maximalen Konzentration im Harn von der Nitrofurantoin-Teil-

chengröße im Bereich von 40 - 300 μm von KALA und AUSBORN (239) eingehend untersucht. Es zeigte sich, daß die Zeitdauer bis zur maximalen Harn-Konzentration mit steigender Teilchengröße zu- und die Ausscheidungsquote abnimmt.

Die Verringerung der Ausscheidungsquote ist auch in einer Verminderung der Nitrofurantoin-Resorption in tieferen Darmabschnitten und einer Erhöhung des NF-Abbaus durch Darmbakterien zu suchen (240). Über den intrarenalen Nitrofurantoin-Transport beim Menschen, sowie die Tatsache einer etwa 60 proz. Bindung an Plasmaeiweiß, liegt eine umfassende Studie vor (241).

Die bereits oben erhobene Forderung nach einem Tablettenpräparat mit besserer Auflösungsrate und Verfügbarkeit, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und längerer Wirksamkeit, wird bei diesem Sachverhalt verständlich.

8.2 Verbesserung der Auflösungsrate von NF

Aus der Patentliteratur sind Versuche bekannt, ein derartiges gutes Auflösungsverhalten durch Vermischen von NF mit Lactose und Mahlung in einer Luftstrahlmühle zu erzielen. Die Lactose soll dabei eine Agglomeration der etwa 1 bis 25 μm großen NF-Teilchen verhindern. Das Pulver wird einem Klebstoffgranulat beigegeben (245). Diese Verfahrensweise erscheint wegen der bestehenden Gefahr einer Staubexplosion bei der Mahlung mehr als bedenklich. So galt es die Frage zu klären, wie auf andere Weise das beschriebene Problem gelöst werden könnte.

8.2.1 Nitrofurantoin-Sprüheinbettung

Wenn sich die Erfahrungen von anderen Chemotherapeutica, wie z.B. Pallidin[®] (48), annähernd übertragen ließen, müßte eine Sprüheinbettung von NF zu sehr günstigem Auflösungsverhalten und einer guten Bioverfügbarkeit führen.

Diese Überlegung wurde dahingehend weitergeführt, daß bei einer im Vergleich zum gebräuchlichen mikrokristallinen Produkt verbesserten Auflösungsrate die Möglichkeit bestünde, durch den Einbau in eine Galaktomannan-Matrix-Tablette eine wünschenswerte Steuerung der Freisetzung und gleichzeitig eine bessere Verträglichkeit zu erzielen.

Da Sprüheinbettungen, bei denen Hilfsstoff und Wirkstoff im Verhältnis 1:1 vorliegen, in der Regel zu röntgenamorphen und damit extrem gut löslichen Produkten führen (246), wurden mit einer Laborsprühtrocknungsanlage (Mini-Spray-HO, Gastaldi FSM, Mailand) eine Methylcellulose (MC)- und eine Galaktomannan 7-Sprüheinbettung von NF unter den in Tabelle 24 dargestellten Sprühbedingungen gewonnen. Als MC wurde Viskontran® K 11 eingesetzt; Verhältnis 1:1.

Tabelle 24

Parameter	GM-Einbettung	MC-Einbettung
Eingangstemperatur	464 K (190°C)	433 K (160°C)
Ausgangstemperatur	383 K (110°C)	373 K (100°C)
Druck	2,2 bar	2,6 bar
Kammervakuum	70 mm H ₂ O-Säule	70 mm H ₂ O-Säule

Dabei wurden im Falle der Methylcellulose Hilfsstoff und Wirkstoff in Dimethylformamid (DMF) gelöst und über eine Zweistoffdüse versprüht, während beim Galaktomannan der Wirkstoff in DMF und das GM 7 in Wasser gelöst und über eine Dreistoffdüse nach einem von DÜLLE (258) entwickelten Verfahren versprüht wurde. In Abbildung 76 bis 78 sind das mikrokristalline Nitrofurantoin und die beiden Sprüheinbettungsprodukte im polarisierten Licht dargestellt. Die Unterschiede in Partikelgröße und Form sind deutlich erkennbar.

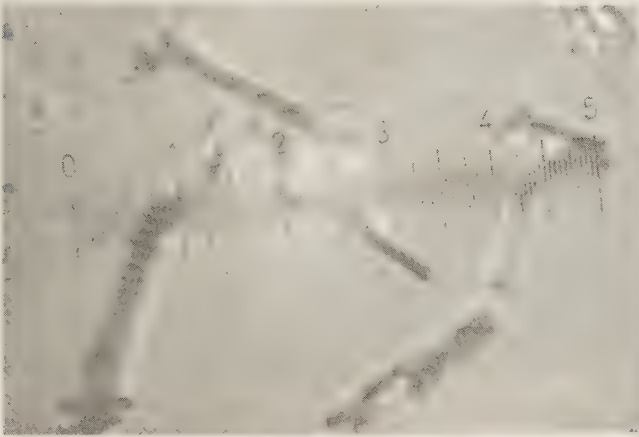


Abb. 76 Nitrofurantoin, mikrokristallin

80 µm

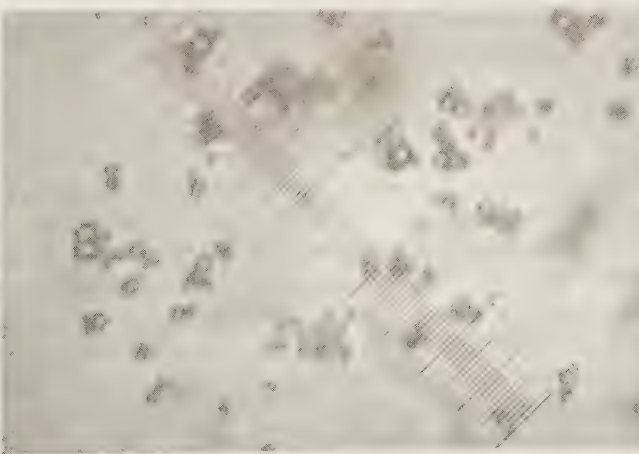


Abb. 77 Nitrofurantoin/MC-Sprüheinbettung (1:1)

80 µm



Abb. 78 Nitrofurantoin/GM 7-Sprüheinbettung (1:1)

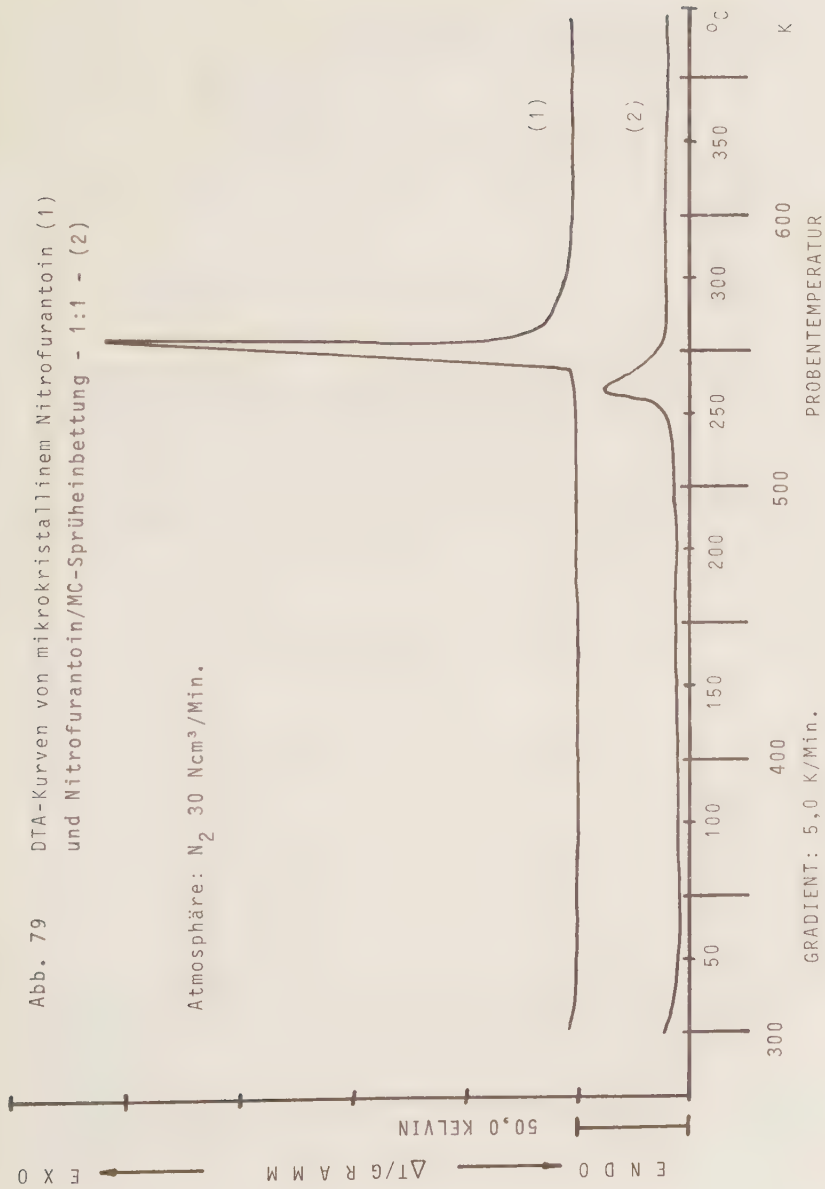
80 μm

8.2.2 Differentialthermoanalytische Untersuchungen von Nitrofurantoin und Nitrofurantoin-Sprüheinbettungen

Die differentialthermoanalytische Untersuchung (Abbildung 79 bis 81) zeigt bei der Reinsubstanz eine explosionsartige Zersetzung mit starker positiver Wärmetönung bei etwa 533 K Probentemperatur (260°C), die bei den Sprüheinbettungsprodukten in wesentlich gemäßigter Form in Erscheinung tritt. Bei der GM-Einbettung ist außerdem der Zersetzungspeak des GM bei 513 K (240°C) erkennbar. Zum Zeitpunkt der Zersetzung stehen einem ΔT -Wert von ca. 210 K/g bei der mikrokristallinen Substanz ΔT -Werte von nur 48 K/g bei der MC-Einbettung und nur 11,3 K/g bei der GM-Einbettung gegenüber. Das bedeutet nichts anderes, als daß durch die Sprüheinbettung eine weitgehende Inertisierung dieser Nitroverbindung erfolgt. Dieser muß im Rahmen der Betriebssicherheit eine gezielte Bedeutung beigemessen werden,

Abb. 79 DTA-Kurven von mikrokristallinem Nitrofurantoin (1)
und Nitrofurantoin/MC-Sprüheinbettung - 1:1 - (2)

Atmosphäre: N_2 30 $Ncm^3/Min.$



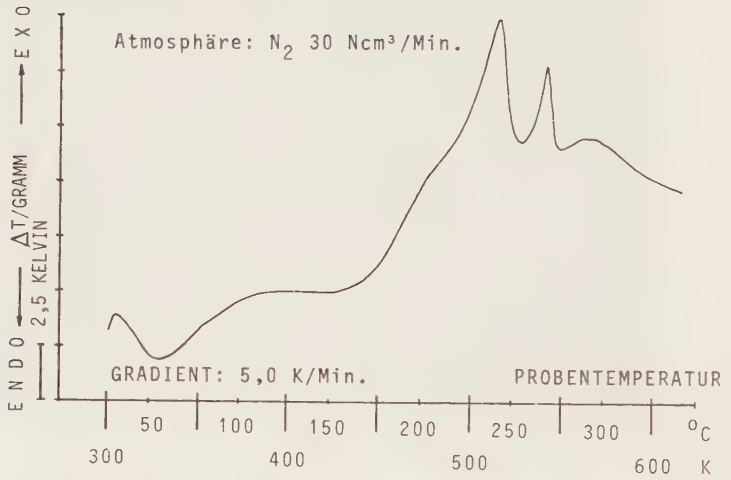


Abb. 80 DTA-Kurve von Nitrofurantoin/GM 7-Sprüheinbettung (1:1).

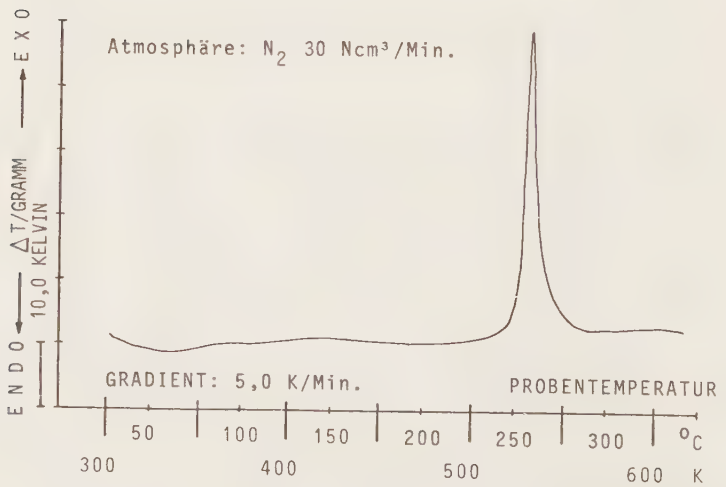


Abb. 81 DTA-Kurve von Nitrofurantoin/MC-Sprüheinbettung (1:1).

kommt es doch beim Tablettenpressen nicht selten zu Komplikationen, wie z.B. Doppelfüllungen und damit zu schlagartig auftretenden hohen Drucken und Energien, die zu Explosionen führen können.

Somit müssen der Nitrofurantoin-Sprüheinbettung von dieser Seite her entscheidende Vorteile gegenüber der kristallinen Substanz zuerkannt werden.

8.2.3 Vergleichende Prüfung des in-vitro-Liberationsverhaltens von Nitrofurantoin-Tabletten

Von den drei zu prüfenden Substanzen - mikrokristallines NF, GM- und MC-Sprüheinbettung - wurden Tabletten hergestellt, die sich durch einen guten Zerfall auszeichneten. Dieser ist insbesondere bei den Sprüheinbettungen wegen der ausgeprägten Neigung zum Verkleben nur schwer zu erreichen. Hier kann, wie bei den Versuchen mit GMT 100 erkannt wurde, durch einen Zusatz von größeren Mengen Lactose der Verklebung entgegengewirkt werden.

Mit der Tablettenzusammensetzung

Lactose	970 mg
GM 7/NF bzw. MC/NF	
Sprüheinbettungsprodukt (Verhältnis 1:1)	78 mg
Tablettierhilfsmittel K	16 mg
Kollidon CL [®]	16 mg
Magnesiumstearat	10 mg
Aerosil [®]	10 mg

wurden ansprechende Zerfallseigenschaften (siehe Tabelle 25) erreicht.

Die Tablette mit kristalliner Substanz hatte folgende Zusammensetzung:

Nitrofurantoin mikrokrist.	50 mg
Lactose	250 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Aerosil®	3 mg
Cellulose	10 mg
Kollidon CL®	10 mg

Die Verpressung erfolgte in allen Fällen mit 12 mm-Preßwerkzeugen, flach, mit einer Presskraft von 18 kN. Die Bruchfestigkeit war bei den mit Sprüheinbettungen hergestellten Tabletten mit 4,5 kg doppelt so hoch wie bei solchen mit mikrokristallinem NF.

Tabelle 25 Zerfallszeiten von Nitrofurantoin-Tabletten

Substanz	mikrokristallines NF	GM/NF-Sprühein- bettung	MC/NF-Sprühein- bettung
Zerfalls- zeit	8,0 sec.	2 Min. 36 sec.	3 Min. 46 sec.

Der Einfluß der beschriebenen Sprüheinbettungen auf das Liberationsverhalten wurde durch die in-vitro-Freisetzungsprüfung ermittelt.

Diese erfolgte mittels der Paddle-Methode (Dissolution Test, Methode II, 5. Suppl. USP-NF, 1 l Kolben, 1000 ml Wasser als Inkubationsflüssigkeit) unter Lichtausschluß. Die quantitative Bestimmung wurde mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie durchgeführt. Diese neuerdings für die quantitative Bestimmung von NF beschriebene Methode (247, 248, 249) erschien wegen der sehr kurzen Analysendauer und -folge gegenüber der polarographischen Bestimmung (250, 251, 252) von Vorteil. Ein Stehenlassen der Proben und damit eine Zersetzung des im Licht rasch abbauenden NF kann so vermieden werden (249).

Abb. 82 In-vitro-Freisetzungscurven von Tabletten mit



Gerät: PYE UNICAM LC 3 chromatograph
 LC 3 UV detector
 DP 88 computing integrator
 Hibar-Fertigsäule R 250-4/RP 18 (7 μ m)
 Vorsäule 40-4/RP 2 (30 μ m)

Bedingungen:

Mobile Phase 35 % Methanol/Wasser
 Durchflußrate 1,5 ml/min.
 10 μ l Einspritzmenge
 Drucklose Einspritzung über Rheodyne-Ventil 7120.

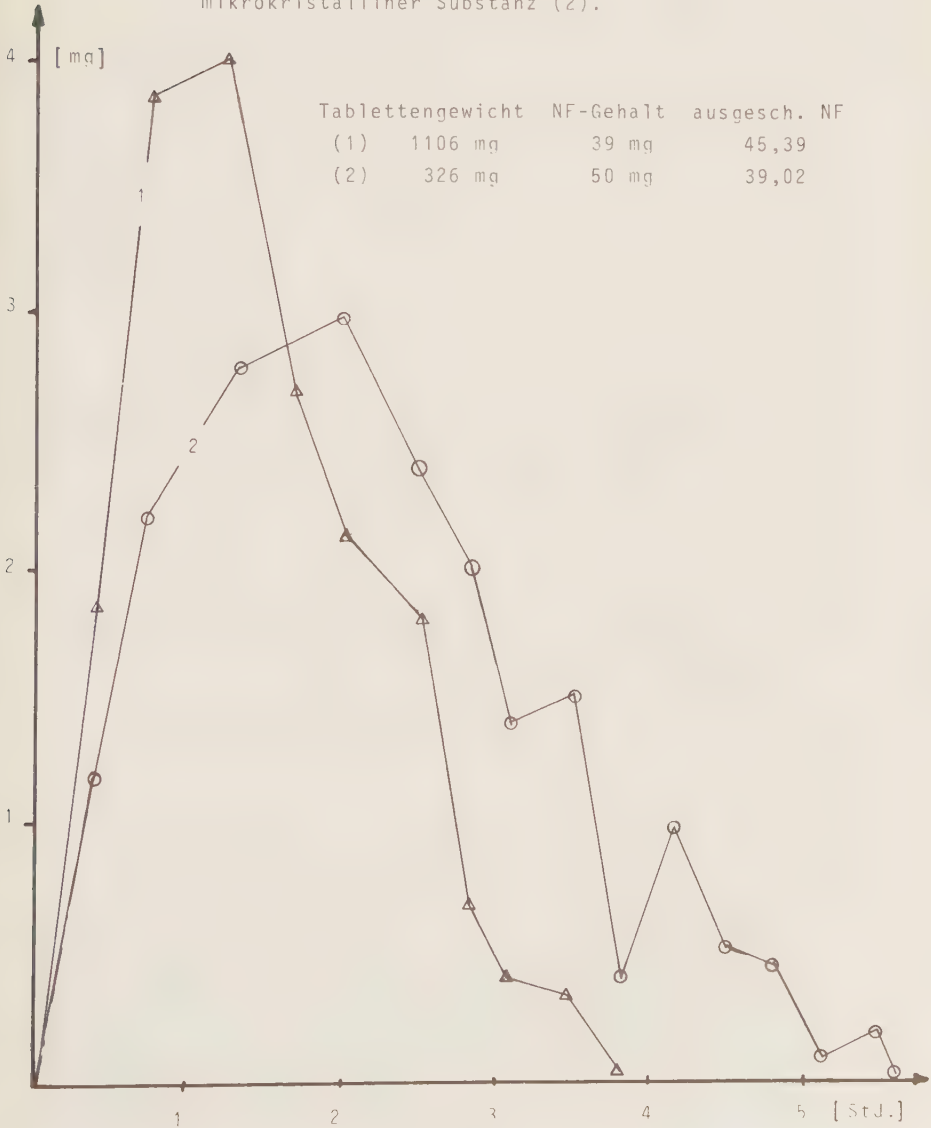
Es zeigte sich (s. Abbildung 82), daß die Tabletten mit Sprüheinbettung den Wirkstoff in wesentlich kürzerer Zeit freisetzen, als die mit mikrokristalliner Substanz. Das GM-Produkt entspricht dabei im wesentlichen dem MC-Produkt. Eine Annäherung in der Freisetzungsgeschwindigkeit der Tabletten mit mikrokristallinem NF und NF-Sprüheinbettung zu Beginn des Versuchs ist vermutlich auf die unterschiedlichen Zerfallszeiten zurückzuführen. Durch Einsatz der NF/GM- und NF/MC-Sprüheinbettung wird eine 100 proz. Freisetzung in weniger als 10 Minuten erreicht.

8.2.4 Prüfung der biologischen Verfügbarkeit

In den vergangenen Jahren durchgeführte klinische Untersuchungen ergaben bei Nitrofurantoinpräparaten erhebliche therapeutische Unterschiede (242,243,244,253). Insbesondere wegen des Fehlens einer geeigneten in-vitro-Methode zur Bestimmung der Verfügbarkeit fordert die FDA einen Nachweis der biologischen Verfügbarkeit beim Menschen (254).

Die Bioverfügbarkeit wurde in Ermangelung williger Probanden im Selbstversuch geprüft.

Abb. 83 Renale Nitrofurantoin-Ausscheidung nach Ein-
nahme einer Tablette mit
NF/GM 7-Sprüheinbettung (1)
mikrokristalliner Substanz (2).



Zur Untersuchung kamen

- 1) Tablette mit mikrokristallinem Nitrofurantoin
- 2) Tablette mit GM 7-NF-Sprüheinbettung.

Die Einnahme erfolgte jeweils morgens um 7 Uhr.

Da, wie oben beschrieben, die Magenfüllung nur einen geringen Einfluß auf das Resorptionsverhalten von NF hat, wurden die Tabletten jeweils kurz nach einem kräftigen Frühstück bestehend aus 3 Tassen Kaffee, 1 Ei, 2 Brötchen, 1 Scheibe Brot, Butter, Schinken und Marmelade eingenommen. Damit waren praxisnahe Bedingungen geschaffen, zumal die Einnahme der Nitrofurantoinpräparate während oder nach den Mahlzeiten empfohlen wird (58). Eine nüchterne Einnahme mit vorheriger größerer Flüssigkeitszufuhr, wie sie vielfach beschrieben wird, mag zwar die Versuchsbedingungen erleichtern, ein Bezug zur täglichen Praxis scheint aber nicht gegeben. Lediglich nach Einnahme der Tablette wurde nochmals Flüssigkeit in Form von Tee und Mineralwasser zugeführt. Die nächste Nahrungsaufnahme erfolgte nach 5 Stunden. Dann wurden in Abständen von 15 bis 30 Minuten Harnproben gesammelt und mit Hilfe der Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) ausgewertet; (Gerät und Bedingungen wie unter 8.2.3). Die Ergebnisse wurden aus jeweils zwei Versuchen gemittelt. Der Abstand zwischen den Prüfungen betrug jeweils 1 bis 2 Tage.

Abbildung 83 zeigt die renale Ausscheidungskurve einer Tablette mit mikrokristalliner Substanz und mit GM/NF-(1:1)-Sprüheinbettung.

Die renale Gesamtfreisetzung von 45,39 % bei der Sprüheinbettung gegenüber 39,02 % bei der mikrokristallinen Substanz, sowie die nach 22 Minuten erhaltenen Werte von 1,9 mg gegenüber 1,2 mg - unter Berücksichtigung der applizierten Dosis von 39 mg gegenüber 50 mg (mikrokristallin) - bedeutet, daß auch im Falle des Nitrofurantoins durch Sprüheinbettung eine schnellere Resorption und bessere Verfügbarkeit am Wirkungsort erreicht werden kann.

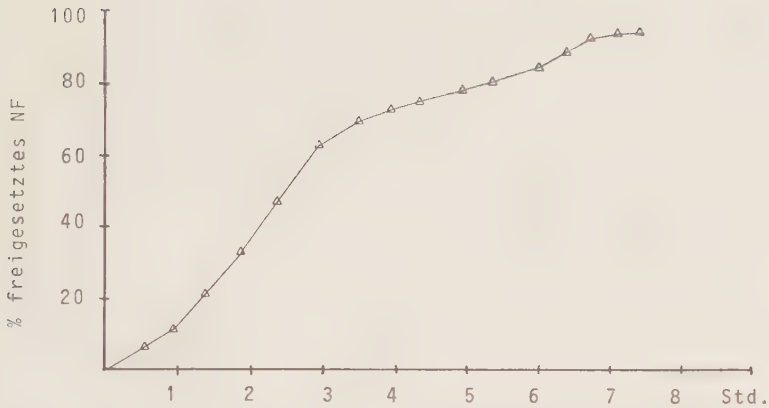
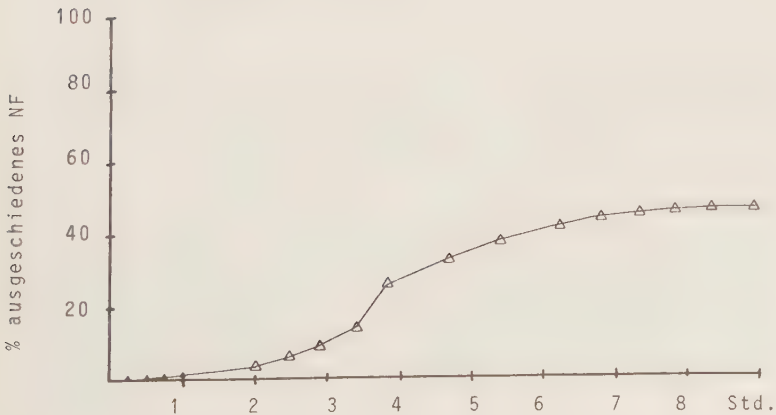


Abb. 84 In-vitro-Freisetzung einer Hydrocolloid-Matrix-Tablette mit NF/GM 7-Sprüheinbettung (1:1); kumulativ aufgetragen. NF-Gehalt: 100 mg.

Abb. 85 Renale Ausscheidung nach Applikation einer Hydrocolloid-Matrix-Tablette mit NF/GM 7-Sprüheinbettung (1:1); kumulativ aufgetragen. NF-Gehalt: 100 mg.



8.3 Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung durch Formulierung einer GM-Hydrokolloid-Matrixtablette

Inkorporierung des Sprühproduktes in eine GM-Matrix

Als nächstes sollte versucht werden, dieses bessere in-vitro- und in-vivo-Verhalten durch eine Hydrokolloidmatrix für eine gesteuerte Freisetzung zur Verbesserung der V e r t r ä g l i c h k e i t auszunutzen. Dabei sollte kein direkter Retardeffekt, sondern eine Art Teilretardierung bewirkt werden.

Die gewählte Rezeptur lautet:

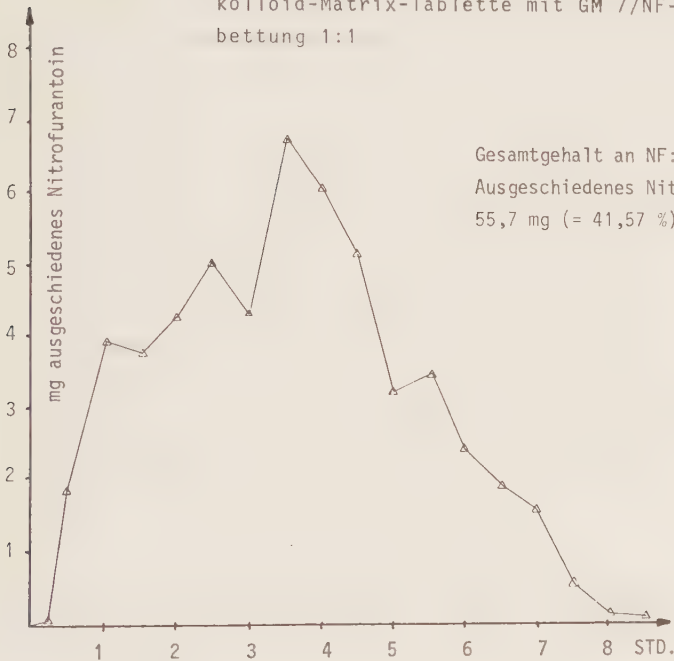
Nitrofurantoin/GM-Sprüheinbettung	200 mg
GM 90	50 mg
Aerosil®	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
Tablettierhilfsmittel K	9 mg

In Abbildung 84 ist die in-vitro-Freisetzung (ermittelt unter den Bedingungen von 8.2.3) und in Abbildung 85 die renale Ausscheidung aus der Hydrokolloid-Matrix-Tablette (ermittelt unter den Bedingungen von 8.2.4) dargestellt. Während die in-vitro-Freisetzung ein für derartige Zubereitungen normales Freisetzungsprofil zeigt ($t_{50} = 2,5$ Std., $t_{90} = 6,6$ Std.), erweckt die kumulative renale Ausscheidungskurve wegen des am Anfang äußerst flachen Verlaufes das Bedürfnis, eine Initialdosis vorzuschalten.

Ungeachtet dieses Aspektes muß jedoch festgestellt werden, daß auch in diesem Falle im Zeitraum von 9 Stunden die im Bereich der maximalen Ausscheidung liegende Quote von 46,5 % renal ausgeschiedenem NF erreicht wurde.

Im folgenden wurde eine Zweischichtentablette durch gleichzeitige Einnahme einer schnell zerfallbaren (39 mg NF) und einer Matrix-Tablette (100 mg NF) simuliert. Die unter den Versuchsbedingungen von 8.2.4 erhaltene renale Ausscheidungskurve (Abb. 86) zeigte über einen Zeitraum von fast acht Stunden höhere Nitrofurantoin-Harnspiegel. Mit einer

Abb. 86 Renale Nitrofurantoin-Ausscheidung nach Einnahme einer schnell zerfallenden und einer Hydrokolloid-Matrix-Tablette mit GM 7/NF-Sprüheinbettung 1:1



Gesamtausscheidung von 41,57 % gegenüber 29,13 % NF bei einem von GRÜNING (205) untersuchten Retard-Handelspräparat, war die biologische Verfügbarkeit bedeutend besser.

Dabei wurden im Verlauf der Versuche weder gastrointestinale noch andere Nebenwirkungen beobachtet.

Wenn auch Versuche in so geringer Zahl und mit nur einem Probanden keine statistisch abgesicherte Aussagekraft besitzen können, zeigen sie doch die Möglichkeit auf, durch entsprechende Vorbehandlung - nämlich Sprüheinbettung und Inkorporierung in eine GM-Hydrokolloid-Matrix - eine

schnellere bzw. bessere Verfügbarkeit bei gleichzeitig guter Verträglichkeit und Wirkungsdauer zu erreichen.

So hat sich auch im Falle des Problemwirkstoffes Nitrofurantoin depolymerisiertes Galaktomannan als vielseitiger Hilfsstoff für geeignete Tabletten-Formulierungen erwiesen.

9. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Kennzeichnung verschiedener Galaktomannanprodukte unter besonderer Berücksichtigung depolymerisierter Typen. Da es sich bei den vorliegenden handelsüblichen Erzeugnissen um Lebensmittelqualitäten handelt, waren die vorhandenen Informationen für die Verwendung auf dem pharmazeutischen Sektor noch lückenhaft und eine weitergehende Kennzeichnung erforderlich. Im weiteren Verlauf wurde die Verwendungsmöglichkeit als Tablettierhilfsstoff in Abhängigkeit von den ermittelten kennzeichnenden Parametern untersucht.

Neben der Bestimmung der Molekulargewichte und des rheologischen Verhaltens konnte durch Röntgenbeugungsanalyse eine für diese Produkte neue Kennzahl - der Kristallinitätsindex - für alle pharmazeutisch relevanten Galaktomannansubstanzen vorgestellt werden. Infrarotspektroskopie, Rasterelektronen- und Polarisationsmikroskopie erlaubten eine zusätzliche Beurteilung.

Bei Untersuchungen in künstlichen Gastrointestinalsäften - mit und ohne Enzyme - konnte nachgewiesen werden, daß in dem für eine Verwendung als Tablettierhilfsstoff entscheidenden Zeitraum von acht Stunden keine pH- oder enzyminduzierten Abbauerscheinungen auftreten.

Keimgehalt, Sorptionsverhalten, Indifferenz gegenüber kationischen und anionischen Modellwirkstoffen im gewählten Konzentrationsbereich und galenische Kennzahlen galaktomannanhaltiger Tabletten - wie Friabilität und Bruchfestigkeit - ließen die depolymerisierten Galaktomannantypen grundsätzlich als Tablettierhilfsstoff geeignet erscheinen. Allerdings beschränkten ein relativ schlechtes Fließverhalten und eine dadurch bedingte geringe Gewichtseinheitlichkeit solcher Tabletten die Einsatzmöglichkeit bei der Tablettenherstellung.

Bei anwendungsbezogenen Untersuchungen wurde deutlich, daß die Galaktomannanprodukte bereits in niedrigen Konzentrationen eine von den ihnen zuerkannten Parametern

abhängige zerfallsfördernde Wirkung aufweisen. Beim Einsatz höherer Konzentrationen wird ein Tablettenzerfall verhindert und eine Hydrokolloid-Retard-Matrix ausgebildet.

Durch in-vitro-Freisetzungsprüfungen wurden die Beziehungen zwischen Liberationsverhalten und Molekulargewicht bzw. Ordnungszustand des verwendeten Galaktomannantyps aufgezeigt.

Mit einer speziell für derartige Zwecke konstruierten, automatisch registrierenden Apparatur wurden die Quellkraftkurven von galaktomannanhaltigen Tabletten aufgenommen und die Zusammenhänge zwischen dem vom Galaktomannantyp abhängigen Quellkraftverhalten und der Freisetzungskarakteristik dargestellt.

Eine signifikante Abhängigkeit der Wirkstoffliberation von der aufgewendeten Preßkraft konnte ausgeschlossen werden. Das am geringsten depolymerisierte Galaktomannan-Produkt (GM 90) erwies sich unter den geprüften Substanzen für Zerfallsförderung und Retardierung bevorzugt geeignet.

Probleme schuf das schlechte Fließverhalten galaktomannanhaltiger Pulvermischungen. Eine bessere Verpreßbarkeit konnte durch die Konstruktion eines geeigneten Füllschuhes für die Exzenterpresse und durch den Einsatz einer mit einem Rührflügelfüllschuh ausgestatteten Rotationsschnellläuferpresse erreicht werden. Der Durchbruch gelang mit der Entwicklung eines gezielt für die Tablettierung geeigneten Galaktomannantyps auf der Basis von GM 90.

Mit dem Ziel einer Optimierung von Verträglichkeit, Bioverfügbarkeit und Wirkungsdauer konnte am Beispiel des Problemwirkstoffs Nitrofurantoin gezeigt werden, daß durch eine Sprüheinbettung von Nitrofurantoin in Galaktomannan 7 eine erhebliche Verbesserung des Lösungsverhaltens gegenüber mikrokristallinem Nitrofurantoin erreicht werden kann.

Im Selbstversuch durchgeführte in-vivo-Experimente ließen erkennen, daß durch die Inkorporierung von Galaktomannan 7/Nitrofurantoin-Sprüheinbettungen in eine galaktomannanhaltige Tablettenmatrix die Freisetzung in wünschenswerter Weise bei guter Verträglichkeit gesteuert werden kann.

10. Anhang

10.1 Verwendete Materialien

Aerosil 200, Degussa, Frankfurt/Main.

Ascorbinsäure, krist., E. Merck, Darmstadt, Art.Nr. 500074.

Ascorbinsäure, pulv., E. Merck, Darmstadt, Art.Nr. 500078.

Carboxymethylstärke, E. Merck, Darmstadt, Art.Nr. 4049.

Fleur M 100, M 200, Meyhall Chemical AG, CH-Kreuzlingen.

Kollidon CL grob, BASF, Ludwigshafen.

Lactose, Spezialsorte zur Tablettierung, E. Merck, Darmstadt, Art.Nr. 8195E.

Lactose pulv., E. Merck, Darmstadt, Art.Nr. 7656E.

Magnesiumstearat, E. Merck, Darmstadt, Art.Nr. 5876.

Maisstärke, Andreae Noris Zahn AG, Frankfurt.

Meyprogat 7, 30, 60, 90, 120, 150, T100, Meyhall Chemical AG, CH-Kreuzlingen.

Nitrofurantoin, Boehringer, Mannheim.

Procainhydrochlorid, E. Merck, Darmstadt, Art.Nr. 7467.

Stickstoff, nachgereinigt, Linde AG, Nürnberg.

Tablettierhilfsmittel K, E. Merck, Darmstadt, Art.Nr. 8197.

Viscontran K 11, Henkel International GmbH, Düsseldorf.

10.2 Verzeichnis der Abkürzungen

BP 73	: British Pharmacopoeia 1973.
DAB 7/8	: Deutsches Arzneibuch, 7./8. Ausgabe.
DMF	: Dimethylformamid.
DMS	: Dehnungsmeßstreifen.
DP	: Durchschnittlicher Polymerisationsgrad.
DTA	: Differentialthermoanalyse.
FM 100, M 200	: Fleur M 100, M 200.
GM 7 ... 150	: Meyprogat 7 ... 150.
GMP	: Good Manufacturing Practices.
GMT 100	: Meyprogat T 100.
HPLC	: High Pressure Liquid Chromatography.
K.I.	: Kristallinitätsindex.
MC	: Methylcellulose.
NF	: Nitrofurantoin.
PTFE	: Polytetrafluorethylen.
s_{rel}	: Relative Standardabweichung.
USP XIX	: United States Pharmacopoeia XIX.
WHO	: World Healthy Organisation.
WSG	: Wirbelschichtgranulat.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) WHISTLER, R.L. und J.N. BEMILLER,
Industrial Gums, Academic press, New York and London
(1973).
- 2) GLICKSMAN, M.,
Gum Technology in the Food Industry, Academic press,
New York and London (1969).
- 3) FAO - Nutrition Meetings Report Series Nr. 54 B,
Rome 1975.
- 4) Schweizer Lebensmittelbuch, Kap. 40, 1977.
- 5) META, A.,
M. Sc. Thesis, Cairo University (1974).
- 6) Informations-Bulletin, Meypro-Johannisbrotkernmehl,
Meyhall Chemical AG, Kreuzlingen.
- 7) BENK, E.,
Riechstoffe, Aromen, Kosmetica, Nr. 10, 275 (1977)..
- 8) NITTNER, E.,
Galaktomannane, Gewinnung, Aufbau und Eigenschaften.
Vortrag ETH Zürich (18.10.1978), Publikation in Vor-
bereitung.
- 9) SMITH, F. und R. MONTGOMERY,
The Chemistry of Plant Gums and Mucilages, Reinhold
Publishing Corporation, New York (1959).
- 10) CHUDZIKOWSKY, R.J.,
Guar Gum and its Applications, J. Soc. Cosmet. Chem.
22, 43 (1971).
- 11) PALMER, K.J. und M. BALLANTYNE,
J. Am. Chem. Soc. 72, 736 (1950).
- 12) BAKER, C.A. und R.L. WHISTLER,
Carbohydr. Res. 45, 237 (1975).
- 13) REES, D.A. und W.E. SCOTT,
J. Chem. Soc. B 469 (1971).

- 14) ARTAUD, J., J. ESTIENNEN und M. CAS,
Ann. Fals. Expert. Chim. 68, 9 (1975).
- 15) COURTOIS, J.E. und P. LE DIZET,
Carbohydr. Res. 3, 141 (1966).
- 16) COURTOIS, J.E. und P. LE DIZET,
Bull. Soc. Chim. Biol. 52, 15 (1970).
- 17) FREI, E. und R.D. PRESTON,
Proc. Roy. Soc. Ser. B 169, 127 (1968).
- 18) REES, D.A.,
Biochem. J. 126, 257 (1972).
- 19) LIST, P.H.,
Arzneiformenlehre WVG Stuttgart, 1976.
- 20) VOIGT, R.,
Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, VEB Verlag
Volk und Gesundheit, Berlin 1975.
- 21) Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Band VII,
Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1971.
- 22) Schweizer Lebensmittelbuch, Kap. 40, 1977.
- 23) NITTNER, E.,
Persönliche Mitteilung.
- 24) PALMA, A., S. JOVANOVIĆ und G.V. SCHULZ,
IUPAC Symposium, Helsinki, Reprint V 21, 1972.
- 25) PALMA, A., S. JOVANOVIĆ und G.V. SCHULZ,
Makromol. Chem. 174, 219 (1973).
- 26) PALMA, A., S. JOVANOVIĆ und G.V. SCHULZ,
Makromol. Chem. 175, 2895 (1974).
- 27) JOVANOVIĆ, S., A. PALMA und G.V. SCHULZ,
Makromol. Chem. 175, 3503 (1974).
- 28) PALMA, A., S. JOVANOVIĆ und G.V. SCHULZ,
Makromol. Chem. 179, 395 (1978).
- 29) ERICSSON, B., B.O. LINDGREN und O. THEANDER,
Cellulose Chem. Technol. 8, 363 (1974).

- 30) ROWELL, R.M. und R.A. YOUNG,
Modified Cellulosics, Academic press, New York,
San Franzisco, London 1978.
- 31) WEAVER, J.W., L.R. SCHROEDER und N.S. THOMPSON,
Paperi ja Puu - Papper och Trä, Vol. 61 (1979).
- 32) BAKER, G.L., J.W. CARROW und C.W. WOODMANSEE,
Chem & Ind. 21 (1954).
- 33) DEUEL, H., G. HUBER und J. SOLMS,
Exper. 6, 138 (1959).
- 34) BOGGS, A.D.,
Master's Thesis, Purdue University, Lafayette, Ind.
(1949).
- 35) KUBAL, J.V. und N. GRALEN,
J. Colloid Sci. 3, 457 (1948).
- 36) BOHRER, H.,
Dipl.-Arbeit ETH Zürich, 1967.
- 37) STOFER, B.,
Dipl.-Arbeit ETH Zürich, 1966.
- 38) Informations-Bulletin "Meypro-Guar", Meyhall Chemi-
cal AG, Kreuzlingen, Schweiz.
- 39) Informations-Bulletin "Meypro-Gum", dto.
- 40) Informations-Bulletin "Meyproid", dto.
- 41) Informations-Bulletin "Meypradex", dto.
- 42) Informations-Bulletin "Meyprofloc", dto.
- 43) FÜRSTER, H. und I. HOOS,
Pflanzliche Hydrokolloide, Heft 85 des Bundes für
Lebensmittelkunde (1976).
- 44) Informations-Bulletin "Meyprogat", Meyhall Chemi-
cal AG, Kreuzlingen, Schweiz.
- 45) NÜRNBERG, E.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 109, 1103 (1969).
- 46) NÜRNBERG, E.,
Pharm. Ind. 38, 1, 74; 2, 228 (1976).

- 47) NÜRNBERG, E.,
Internat. Kolloquium d. Rijksuniv. Gent, vom 27.04.1973,
Publikation der Universität.
- 48) GRAF, E. und E. NÜRNBERG,
Pharmazie in unserer Zeit 3, 49 (1974).
- 49) SCHLACKMAN, I.A. und A.J. BERTOLUCCI,
Drug Stand. 25, 149 (1957).
- 50) KOHL, P.,
Dissertation Universität Erlangen, 1979.
- 51) SAKR, A.M. und H.M. ELSABBAGH,
Pharm. Ind. 38, 8, 732 (1976).
- 52) SAKR, A.M., H.M. ELSABBAGH und A.A. KASSEM,
Pharm. Ind. 39, 9, 915 (1977).
- 53) EATHERTON, L.E. u.a.,
Drug Stand. 23, 42 (1955).
- 54) PATEL, R.P. und G.J. JOSHI,
Indian J. Pharm. 21, 136 (1959).
- 55) DOS 2519 714.
- 56) DOS 2130 545.
- 57) NÜRNBERG, E. und E. RETTIG,
Pharm. Ind. 36, 3, 194 (1974).
- 58) HELLWIG, B.,
Moderne Arzneimittel, WVG Stuttgart, 1967.
- 59) JENKINS, D.J.A. et al.,
The Lancet, 1116, 17.05.1975.
- 60) JENKINS, D.J.A. et al.,
The Lancet, 172, 24.06.1976.
- 61) ZIPFEL, W.,
Deutsches Lebensmittelrecht, C.H. Beck'sche Verlags-
buchhandlung.
- 62) OUANA, A.C.,
J. Chromatogr. 118, 303 (1976).

- 63) KOTAKA, T.,
J. Appl. Poly. Sci. 21, 501 (1977).
- 64) Chromatix Appl. Note LS-4 (1978).
- 65) SCHOLTAN, W., et al.,
Colloid & Polymer Sci. 252, 949 (1974).
- 66) VERSPOHL, E.,
Pharmazie in unserer Zeit 7, 1, 11 (1978).
- 67) KNUZINGER, E. und H. RENZ,
Chemiker-Zeitung 98, 194 (1974).
- 68) VINK, N.,
J. Chromatography 52, 205 (1970).
- 69) GEHRLICH et al.,
Angew. Chemie 82, 560 (1970).
- 70) HEITZ,
Angew. Chemie 82, 675 (1970).
- 71) GRANATH, K.A.,
Abhandlungen der Deutschen Akad. der Wissensch. zu
Berlin, 91 (1964).
- 72) SQUIRE, P.G.,
Arch. Biochem. Biophys. 107, 471 (1964).
- 73) LAUNER, H.F. und Y. TOMIMATSU,
Analytical Chemistry 26, 2 (1954).
- 74) LAUNER, H.F. und Y. TOMIMATSU,
Analytical Chemistry 31, 8 (1959).
- 75) HUI, P.,
Dissertation ETH Zürich, 1962.
- 76) BEYER, H.,
Lehrbuch der organischen Chemie, S. Hirzel Verlag
Stuttgart, 1973.
- 77) WHITCOMB, P.J. und CH.W. MACOSKO,
Journal of Rheologie 22, 493 ff (1978).
- 78) HEINZ, W.,
Rheologie, Rheometrie mit Rotationsviskosimetern,
Eigenverlag Fa. Haake, 1974.

- 79) MESKAT, W.,
"Strukturviskoses Fließen", Ullmanns Encyclopädie
der Technischen Chemie (1952).
- 80) ELIAS, H.G.,
Makromoleküle, Hüthig und Wepf Verlag Basel (1975).
- 81) JOS^W, K.H.,
Röntgenbeugung an Kristallen, Heyden & Son GmbH
Rheine 1975.
- 82) BARROW, G.M.,
Physikalische Chemie, Bohmann u. Vieweg Verlag 1977.
- 83) JAYME, G. und H. KNOLLE,
Papier (Darmstadt) 18, 249 (1964).
- 84) HERMANS, P.H. und A. WEIDINGER,
J. Appl. Phys. 19, 491 (1948).
- 85) HERMANS, P.H. und A. WEIDINGER,
Kolloid-Z. 115, 103 (1949).
- 86) KAST, W. und I. FLASCHNER,
Kolloid-Z. 111, 6 (1948).
- 87) KIRSCHNER, H.,
Einführung in die Röntgenfeinstrukturanalyse, Vieweg-
verlag, Braunschweig 1974.
- 88) HOFFMANN, M., H. KRÖMER und R. KOHN,
Polymeranalytik II, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1977.
- 89) KLUG, H.P. und L.E. ALEXANDER,
X-Ray Diffraction Procedures for Polycrystallin and
Amorphous Materials, John Wiley & Sons, New York,
London, Sidney, Toronto (1974).
- 90) NEFF, H.,
Grundlagen und Anwendung der Röntgenfeinstruktura-
lyse, R. Oldenburg Verlag, München 1962.
- 91) LIPPOLD, B.C., R. LÖTSCHIG und E. ULLMANN,
Pharm. Ind. 40, 467 (1978).
- 92) NORNBERG, E. und G. BLEIMÖLLER,
Pharm. Ztg. 124, 285 (1979).

- 93) ZBINDEN, R.,
Infrared Spectroscopy of High Polymers, Academic
press, New York, 1964.
- 94) WILLIAMS, D.H. und I. FLEMING,
Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975.
- 95) JAYME, G. und PEK KA TIO,
Das Papier 22, 6 (1968).
- 96) WHISTLER, R.L. et al.,
Adv. Chem. Series 11, 45 (1954).
- 97) NEWBURGER, S.H. et al.,
Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc. no. 19, 25 (1953).
- 98) HANG, H.,
Leitfaden der mikroskopischen Technik, G. Thieme Ver-
lag, Stuttgart, 1959.
- 99) NAMBA, T., I. TADA und S. TAKAHASH,
Syoyakugaku Zasshi 21, 47 (1967).
- 100) NORNBERG, E.,
Pharm. Ind. 34, 193 (1972).
- 101) LIST, P.H. und U.A. MUZZAM,
Pharm. Ind. 41, 459 (1979).
- 102) GERST, F.,
Dissertation Universität Erlangen (1979).
- 103) SCHENK, D.,
Acta Pharmaceutica Technologica, im Druck.
- 104) NORNBERG, E.,
Pharm. Ind. 38, 1, 74 (1976).
- 105) NORNBERG, E.,
Pharm. Ind. 38, 2, 228 (1976).
- 106) NORNBERG, E.,
Progr. Colloid Polymer Sci. 59, 55 (1976).
- 107) NORNBERG, E. und A. WERTHMANN,
Pharm. Ind. 40, 10, 1061 (1978).

- 108) NORNBERG, E. und M. KRIEGER,
Acta Pharm. Techn. 25, 49 (1979).
- 109) FLORENCE, A.T. und E.G. SALOLE,
J. Pharm. Pharmac. 28, 637 (1976).
- 110) STEFFENS, K.-J.,
Dissertation Marburg 1978.
- 111) VOEGE, H.,
Pharm. Ind. 35 (1973).
- 112) KILZER, F.J. und A. BROIDO,
Pyroynamics 2, 151 (1965).
- 113) ARSENEAU, D.F.,
Can. J. Chem. 49, 632 (1971).
- 114) SCHENK, D.,
Dissertation Marburg 1974.
- 115) SUCKER, H., P. FUCHS und P. SPEISER,
Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart 1978.
- 116) GSTIRNER, E.,
Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiform-
mung, WVG Stuttgart (1973).
- 117) NORNBERG, E. und G. BLEIMÖLLER,
Dtsch. Apoth. Ztg. 117, 460 (1977).
- 118) NORNBERG, E. und G. BLEIMÖLLER,
Kolloquium im Rahmen der ACHEMA am 23.06.1976.
- 119) NORNBERG, E. und K.G. KREBS,
Pharm. Weekblad 104, 671 (1969).
- 120) KWAN, K.C. und G. MILOSOWICH,
J. Pharm. Sci. 55, 340 (1966).
- 121) INGWERSEN, P.,
Dissertation Braunschweig 1966.
- 122) RITSCHEL, W.A.,
Die Tablette, Editio Cantor KG, Aulendorf (1966).

- 123) GRAF, E. und E. LUTZ,
Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 207 (1976).
- 124) NORNBERG, E.,
Drugs made in Germany, Vol. XVI, 88 (1973).
- 125) STENGBORN, G.,
Pharm. Ztg. 124, 795 (1979).
- 126) STEINBACH, D. und H. MÖLLER,
Dtsch. Apoth. Ztg. 123, 475 (1978).
- 127) MONZEL - BÜCHI - SCHULZ,
Galenisches Praktikum, WVG Stuttgart (1959).
- 128) NORNBERG, E. und H. MÖLLER,
Dtsch. Apoth. Ztg. 109, 3, 89 (1969)
- 129) NORNBERG, E.,
Pharm. Ztg. 114, 4, 128 (1969).
- 130) LEE, S., H.G. DEKAY und G.S. BANKER,
J. Pharm. Sci. 54 (1965).
- 131) SCOTT, M.W., H.A. LIEBERMANN und F.S. CHOW,
J. Pharm. Sci. 52, 994 (1963).
- 132) STRICKLAND, W.A. jr. und M. MOSS,
Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. 51, 1002 (1962).
- 133) STRICKLAND, W.A. jr.,
J. Pharm. Sci. 51, 310 (1962).
- 134) HERMANS, P.H.,
Physics and Chemistry of Cellulose Fibres, Elsevier
Publ. Comp., New York, Amsterdam, London, Brussels,
1949.
- 135) HOWSMON, J.A.,
Text. Res. J. 19, 152 (1949).
- 136) KAWAI, T.,
J. Polym. Sci. 37, 181 (1959).
- 137) HÜTTENRAUCH, R.,
Pharmazie 32, 240 (1977).
- 138) LINGNAU, J.,
Vortrag am Institut f. Pharmazie und Lebensmittel-
chemie am 29.11.1976 in Erlangen.

- 139) NÜRNBERG, E.,
Pharm. Ztg. 119, 22, 849 (1974).
- 140) Meypro Laboratory Direction "Determination of
Standard Plate Count".
- 141) Meypro Laboratory Direction "Determination of
Yeasts and Molds".
- 142) Meypro Laboratory Direction "Presumptive Test
to Coliforms".
- 143) KEIPERT, S., J. BECKER, H.H. SCHULTZE, R. VOIGT,
Die Pharmazie 28, 145 (1973).
- 144) SCHOLTAN, W.,
Arzneimittel-Forsch. 15, 1433 (1965).
- 145) JÜRGENSSEN, G.,
Dissertation ETH Zürich (1966).
- 146) BEAN, H.S., G.H. KONNING und S.A. MALCOLM,
J. Pharmacy Pharmacol. 21, 173 (1969).
- 147) BOCHI, J. und P.P. KOETZER,
Pharmac. Acta Helvetiae 44, 613 (1969).
- 148) NEUHOFF, V. und F. KIEHL,
Arzneimittel-Forsch. 19, 1898 (1969).
- 149) ELOFSSON, R., S.O. NILSSON und A. ÅGREN,
Acta pharmac. succica 7, 473 (1970).
- 150) THOMA, K., E. ULLMANN und O. FICKEL,
Arch. Pharmaz. 300, 31 (1967).
- 151) SPEISER, P.,
Pharm. Ztg. 124, 787 (1979).
- 152) HÄUSELMANN, B. und R. VOIGT,
Die Pharmazie 26, 57 (1971).
- 153) DOS 2404257.
- 154) DOS 2616747.
- 155) DOS 2439538.
- 156) DOS 2806206.

- 157) DOS 2813480.
- 158) DAS 1946170.
- 159) DAS 2360796.
- 160) DAS 2163035.
- 161) DAS 2224534.
- 162) NURNBERG, E.,
Retardpräparate - Herstellung und Probleme der Anwendung, Vortrag bei der Apothekerkammer Berlin, 1979.
- 163) DETERMANN, H. und R. LOTZ,
Pharm. Ind. 32, 469 (1970).
- 164) LEHMANN, K.,
Pharm. Ind. 29, 369 (1967).
- 165) LEHMANN, K. und D. DREHER,
Pharm. Ind. 31, 319, 409 (1969).
- 166) FARHADICH, B.,
J. Pharmac. Sci. 60, 212 (1971).
- 167) IONESCU-STOIAN, P., V. FLOREA und D. ARIZAN,
Farmacia (Bucaresti) 12, 711 (1964).
- 168) CHODKOWSKA-GRANICKA, B.,
Acta polon. pharmac. 27, 285 (1970).
- 169) SCHEKERDSHIJSKI, R. und T. TRANDAFILOV,
Pharmazie 27, 586 (1970).
- 170) VORA, M.S., A.J. ZIMMER und P.V. MANCY,
J. Pharm. Sci. 53, 487 (1964).
- 171) ROSEMAN, T.J. und W.I. HIGUCHI,
J. pharmac. Sci. 59, 353 (1970).
- 172) Brit. Patent 630439.
- 173) DOS 1467861.
- 174) Österreichisches Patent 214573.
- 175) HAFFNER, G.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 100, 805 (1960).

- 176) HERMELIN, V.M.,
USA-Patent 3115441.
- 177) ROSENTHAL, F.,
USA-Patent 2895880.
- 178) MOLDENHAUER, H.,
Habilitationsschrift, Martin-Luther-Universität
Halle - Wittenberg 1969.
- 179) Brit. Patent 934098 (= DAS 1195012; USA-Pat. 3102845).
- 180) GAUNT, W.E.,
Aust. P. 233006.
- 181) GAUNT, W.E. und R.P. TANSEY,
USA-Patent 3101293.
- 182) GAUNT, W.E.,
D.B.P. 1152223.
- 183) GAUNT, W.E.,
USA-Patent 3148124.
- 184) GAUNT, W.E. und S. HEIGHTS,
USA-Patent 2928771.
- 185) GAUNT, W.E.,
USA-Patent 3148124.
- 186) KHALIL, S.A. und S.S. ELGAMAL,
J. Pharmacy Pharmacol. 23, 1972.
- 187) GREIF, M.,
D.A.S. 1185336.
- 188) CARSTENSEN, J. und W. VALENTINE,
Oesterr. Patent 232648.
- 189) HEIMLICH, K.R. und MAC DONELL,
USA-Patent 3119742.
- 190) Oesterr. Patent 228937.
- 191) Niederl. Patent 261631.
- 192) MOLDENHAUER, H., H. KALA und S. ERBE,
Pharmazie 30, 720 (1975).

- 193) KLAUDIANOS, S.,
Pharm. Ind. 33, 296 (1971).
- 194) KLAUDIANOS, S.,
Pharm. Ind. 34, 976 (1972).
- 195) KLAUDIANOS, S.,
Pharm. Ind. 35, 20 (1973).
- 196) KLAUDIANOS, S.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 118, 683 (1978).
- 197) KAST, W. in H.A. STUART,
Die Physik der Hochpolymeren, Bd. III, Springer-
Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1955.
- 198) BRUNNER, P.H.,
Dissertation ETH Zürich 1976.
- 199) DESER, W. und R. STROHECKER,
WHO-Grundregeln (GMP), WVG Stuttgart 1977.
- 200) BÜHME, H. und K. HARTKE,
Deutsches Arzneibuch, 7. Ausgabe-Kommentar, Wiss.
Verlagsges. mbH., Stuttgart, 1968.
- 201) HORWITZ, W.,
Official Methods of Analysis of the Association
of Official Analytical Chemists, Eigenverlag, 1975.
- 202) BORCHARD, W., A. EMBERGER und J. SCHWARZ,
Angew. Makromolek. Chemie, 66, 43 (1978).
- 203) HOPP, A.,
Dissertation in Vorbereitung.
- 204) GRÜNING, R.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 118, 1354 (1978).
- 205) GRÜNING, R.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 118, 1747 (1978).
- 206) GRÜNING, R.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 119, 983 (1979).
- 207) GRÜNING, R.,
Dtsch. Apoth. Ztg. 119, 1238 (1979).

- 208) GRÖNING, R.,
Pharm. Ind. 41, 369 (1979).
- 209) STEINIGEN, M. und B. BRÜNE,
Pharm. Ztg. 124, 744 (1979).
- 210) FORTH, W., D. HENSCHLER und W. RUMMEL,
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, Bibliographisches Institut Mannheim, Wien, Zürich, B.I.-Wissenschaftsverlag 1975.
- 211) MUTSCHLER, E.,
Arzneimittelwirkungen, WVG Stuttgart 1975.
- 212) KOBYLETZKI, D.v. und H. ALTHAMMER,
Intern. J. Clin. Pharmacol. 1, 120 (1967).
- 213) KOBYLETZKI, D.v. und H. ALTHAMMER,
Med. Welt 19, 2010 (1968).
- 214) WOODRUFF, M.W., R.L. MALVIN und L.M. THOMPSON,
J. Am. Med. Assoc. 175, 1132 (1961).
- 215) British Pharmacopoeia 1973.
- 216) United States Pharmacopoeia XIX.
- 217) HOSBACH, R.E. und R.B. FOSTER,
J. Am. med. Assoc. 202, 1057 (1967).
- 218) VARSANO, I., et al.,
J. Pediat. 82, 886 (1973).
- 219) KOCH-WESER, J.,
Archs intern. Med. 128, 399 (1971).
- 220) JONES, R.V. und L. GOLDMANN,
Lancet i/1968. 306.
- 221) ROSENOW, E.C.,
New Engl. J. Med. 279, 1258 (1968).
- 222) NGAN, H.,
J. Radiol. 44, 21 (1971).
- 223) HAILEY, F.J.,
New Engl. J. Med. 281, 1087 (1969).

- 224) ROSENOW, E.C.,
Am. intern. Med. 77, 977 (1972).
- 225) BASS, B.H.,
Lancet 530, i/1963.
- 226) BEST, W.R.,
J. Am. med. Ass. 201, 255 (1967).
- 227) PALVA, I.P. und U. LEHMOLA,
Acta med. Scand. 194, 575 (1973).
- 228) JOKELA, S.,
J. Am. med. Ass. 201, 255 (1967).
- 229) MURPLEY, K.J. und M.D. INNIS,
J. Am. med. Ass. 204, 396 (1968).
- 230) GOLDSTEIN, L.I.,
Am. J. dig. Dis. 19, 987 (1974).
- 231) MUEHRKE, R. und R. KARK,
Lancet 1148, i/1966.
- 232) RUBENSTEIN, J.,
Am. med. Ass. 187, 647 (1964).
- 233) PAUL, H.E.,
J. Pharm. Sci. 56, 882 (1967).
- 234) HAILEY, F.J. und H.W. GLASCOCK,
Curr. ther. Res. 9, 600 (1967).
- 235) CONKLIN, J.D. und F.J. HAILEY,
Clin. Pharmac. Ther. 10, 534 (1969).
- 236) CONKLIN, J.D.,
J. Pharm. Sci. 58, 1365 (1969).
- 237) VÖMEL, W.,
Arzneimittel-Forsch. 19, 333 (1969).
- 238) VÖMEL, W. und H. SPRINGLER,
Urologe 2, 1 (1963).
- 239) KALA, H. und D. AUSBORN,
Pharmazie 26, 193 (1971).

- 240) BEYER, K.-H.,
Biotransformation der Arzneimittel, WVG Stuttgart,
1975.
- 241) SCHIRRMESTER, J.F., F. STEFANI, H. WILLMANN und
W. HOLLAUER,
Klin. Wschr. 44, 402 (1966).
- 242) DI SANTO, A.R. et al.,
Int. Clin. Pharmacol. 13, 220 (1976).
- 243) MEYER, M.C. et al.,
J. Pharm. Sci. 63, 1693 (1974).
- 244) MATTOCK, G.L. et al.,
Can. J. Pharm. Sci. 7, 84 (1972).
- 245) DOS 2808514.
- 246) JUNGINGER, H.,
Pharm. Ind. 38, 461 (1976).
- 247) AUFRÈRE, M.B., B.-A. HOENER und M.E. VORE,
Clin. Chem. 23, 2207 (1977).
- 248) ROSEBOOM, H. und H.A. KOSTER,
Analytica Chimica Acta 101, 359 (1978).
- 249) VREE, T.B. et al.,
J. Chromatogr. 162, 110 (1979).
- 250) MOORE, H.P. und C.R. GUERTAL,
J. Ass. Offic. Agric. Chem. 43, 308 (1960).
- 251) JONES, B.M., R.J.M. RATCLIFFE und S.G.E. STEFFENS,
J. Pharm. Pharmacol. 17, 52 (1965).
- 252) BURMICZ, J.S., W.F. SMYTH und R.F. PALMER,
Analyst. 101, 986 (1976).
- 253) MC GILVERAY, I.J. et al.,
J. Pharm. Pharmacol. 23, 246 (1971).
- 254) Federal Register 42, 1621 (1977).
- 255) HOFFMANN, K.,
Grundlagen der Dehnungsmeßstreifen-Technik,
Hottinger Baldwin Meßtechnik GmbH, Darmstadt 1973.

- 256) VDE/VDI-Richtlinie 2635, Blatt 1, Beuth-Verlag GmbH,
Berlin-Köln 1974.
- 257) NÜRNBERG, E. und F. GERST,
Dtsch. Apoth. Ztg. 116, 1875 (1976).
- 258) NÜRNBERG, E. und B. DÜLLE,
Vortrag anlässlich der Hauptversammlung der Deutschen
Pharmazeutischen Gesellschaft in Hamburg 1979.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Warenschutzgesetzgebung als frei zu betrachten wären.

Nach dem Gesetz über die Einheiten im Meßwesen vom 2.7.1969, geändert am 6.7.1973, ist die offizielle Einheit für Temperaturangaben Kelvin (K). Zum besseren Verständnis sind im Text die Werte der Celsiusskala in Klammern beigefügt.

LEBENS LAUF

- 25.10.1948 Geboren als Sohn des Postoberinspektors a.D.
Theodor Bleimüller und seiner Ehefrau Anna,
geb. Wels.
- Sept. 1955 Besuch der Volksschule in Bayreuth.
bis
Juli 1959
- Sept. 1959 Besuch des humanistischen Gymnasiums
bis "Christian Ernestinum" zu Bayreuth.
Juli 1968
- 23.07.1968 Reifeprüfung.
- 01.10.1968 Apothekerpraktikant in der Apotheke des
bis Staatlichen Versorgungskrankenhauses Bayreuth.
30.09.1969
- 01.10.1969 Apothekerpraktikant in der Markt-Apotheke
bis Bayreuth.
30.09.1970
- 10.09.1970 Pharmazeutische Vorprüfung vor dem Prüfungs-
ausschuß der Regierung von Oberfranken in
Bayreuth.
- WS 1970/71 Studium der Pharmazie an der Friedrich-
bis Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg.
SS 1975
- 02.10.1972 Eintritt in die Bundeswehr als Sanitäts-
offizieranwärter.
- 09.08.1975 Pharmazeutische Staatsprüfung.
- 18.08.1975 Approbation als Apotheker.
- 20.10.1975 Beginn der Dissertation am Lehrstuhl für
Pharmazeutische Technologie.

- WS 1975/76 Studium der Lebensmittelchemie an der
bis Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-
SS 1977 Nürnberg.
- 04.10.1976 Beförderung zum Leutnant.
- 27.06.1977 Erste Staatsprüfung für Lebensmittelchemi-
ker.
- 02.01.1978 Lebensmittelchemiepraktikant am Landesunter-
bis suchungsamt für das Gesundheitswesen Nord-
30.06.1978 bayern - Fachbereich Chemie - Erlangen.
- 27.06.1978 Zweite Staatsprüfung für Lebensmittelchemi-
ker.
- 18.07.1978 Bestallung als staatlich geprüfter Lebens-
mittelchemiker.
- 25.07.1978 Versetzung an die Chemische Untersuchungs-
stelle V der Bundeswehr in Stuttgart, Beför-
derung zum Stabsapotheker unter Übernahme in
das Verhältnis eines Berufssoldaten und Kom-
mandierung zur Weiterbildung in Pharmazeuti-
scher Technologie an die Universität Erlan-
gen.
- ab Leiter des Arzneimittellabors und des Le-
02.04.1979 bensmittel-Labors II an der Chemischen Un-
tersuchungsstelle V der Bundeswehr. Vorsit-
zender des Personalrates.

